

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EFEITO DE CONTRASTE
ESPONTÂNEO NA AORTA TORÁCICA E EVENTOS
ISQUÊMICOS ENCEFÁLICOS RECENTES: UM ESTUDO
ATRAVÉS DO ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO**

FLÁVIO JOSÉ PETERSEN VELHO

PROFESSOR ORIENTADOR: DR. MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES

PROFESSOR CO-ORIENTADOR: DR. JEFFERSON GOMES FERNANDES

PORTO ALEGRE

1999

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EFEITO DE
CONTRASTE ESPONTÂNEO NA AORTA TORÁCICA E EVENTOS
ISQUÊMICOS ENCEFÁLICOS RECENTES: UM ESTUDO ATRAVÉS
DO ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO**

FLÁVIO JOSÉ PETERSEN VELHO

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação
em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,
como requisito parcial para a obtenção do título
de Doutor.

**PROFESSOR ORIENTADOR: DR. MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES
PROFESSOR CO-ORIENTADOR: DR. JEFFERSON GOMES FERNANDES**

**PORTO ALEGRE
1999**

V436a

Velho, Flávio José Petersen

Associação entre efeito de contraste espontâneo na aorta torácica e eventos isquêmicos encefálicos recentes: um estudo através do ecocardiograma transesofágico / Flávio José Petersen Velho; orient. Marco Antônio Rodrigues Torres; co-orient. Jefferson Gomes Fernandes - Porto Alegre: UFRGS, 1999.

79f.: gráf. il. tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

Ecografia transesofágica. 2. Aorta torácica. 3. Doenças vasculares. 4. Isquemia cerebral. 5. Embolia. 6. Estudos de casos e controles. I. Torres, Marco Antonio Rodrigues. II. Fernandes, Jefferson Gomes. III. Título.

C.D.D. 616.1207543

C.D.U. 616.132-073.7(043.2)

Aos meus pais, Flávia e Paulo Dutra Velho (in memoriam) por tudo que me proporcionaram.

À Ana Cristina, minha mulher, e aos meus filhos Fábio, Fabrício, Felipe e Luísa por tudo que me proporcionam.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a todas aquelas pessoas que contribuíram de forma tão decisiva para a realização e a conclusão deste Curso.

Ao Prof. Waldomiro Manfroi, Coordenador do Curso de Pós Graduação em Cardiologia da UFRGS, pelo seu apoio, ao longo de todo o Curso.

Ao Prof. Eduardo Zaccaro Faraco (in memoriam), eterno chefe e amigo, pelo estímulo inicial e mais decisivo.

Ao Dr. Marco Antônio Rodrigues Torres, companheiro, amigo e orientador, sempre ao meu lado nos principais momentos.

Ao Dr. Jefferson Gomes Fernandes, coordenador do Programa Neurovascular do Hospital São Lucas da PUCRS e co-orientador, pela confiança e estímulo.

Ao Dr. Renato Lazzaretti, colega e companheiro de todas as horas, pelo apoio constante e irrestrito.

A todos os colegas integrantes do Programa Neurovascular do Hospital São Lucas da PUCRS pela confiança no trabalho desenvolvido pelo Setor de Ecocardiografia da Unidade de Diagnóstico em Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

A todos os colegas do Setor de Ecocardiografia da Unidade de Diagnóstico em Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Ao Dr. Luis Carlos Bodanese, Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS, pelo apoio constante.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	.xi
LISTA DE FIGURAS.....	.xii
LISTA DE TABELAS.....	.xiii
RESUMO.....	.xiv
ABSTRACT.....	.xvii
1. Introdução.....	1
1.1 Acidentes Vasculares Encefálicos.....	2
1.1.1. Fisiopatologia dos Acidentes Vasculares Encefálicos.....	3
1.2 Fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos.....	4
1.2.1. Fatores de risco não-modificáveis.....	4
1.2.2. Fatores de risco modificáveis.....	4
1.2.3. Fatores de risco modificáveis sistêmicos.....	4
1.2.4. Fatores de risco modificáveis cardioaórticos.....	6
1.3. A Ecocardiografia no diagnóstico de fatores de risco potenciais dos eventos isquêmicos encefálicos.....	9
1.3.1. O ETE no diagnóstico dos fatores cardioaórticos comprovadamente associados aos eventos isquêmicos encefálicos.....	10
1.3.2. O ETE no diagnóstico de fatores provavelmente associados aos eventos isquêmicos encefálicos.....	13

1.4. O efeito ecocardiográfico de contraste espontâneo.....	16
2. Hipóteses.....	22
3. Objetivos.....	24
4. Casuística e Métodos	26
4.1. Delineamento.....	27
4.2. Considerações éticas a respeito do projeto.....	27
4.3. Critérios de inclusão.....	27
4.4. Critérios de exclusão.....	28
4.5. Técnicas.....	29
4.6. Análise Estatística.....	30
5. Resultados.....	32
5.1. Características da amostra.....	33
5.2. Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os eventos isquêmicos encefálicos recentes.....	36
5.2.1. Análise bivariada.....	36
5.2.2. Análise multivariada.....	37
5.3. Associação entre os fatores de risco existentes e os eventos isquêmicos encefálicos recentes.....	38
5.3.1. Análise bivariada.....	38
5.3.2. Análise multivariada.....	39
5.4. Associação entre achados ecocardiográficos que são potenciais fatores de risco e eventos isquêmicos encefálicos recentes.....	39
5.4.1. Análise bivariada.....	39
5.5. Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e a presença de	

outros fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos	
recentes	39
5.5.1. Análise bivariada	39
5.5.2. Análise multivariada.....	40
5.6. Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e diagnósticos	
obtidos pelo ETE que são potenciais fatores de risco para os eventos	
isquêmicos encefálicos.....	41
5.6.1. Análise bivariada.....	41
5.6.2. Análise multivariada.....	42
6. Discussão.....	43
6.1. Características da amostra.....	44
6.1.1. Constituição dos grupos.....	44
6.1.2. Viabilidade inter-observador.....	45
6.1.3. Considerações sobre o grupo caso e sobre o grupo controle de indivíduos...	45
6.1.4. Escolha dos fatores de risco para o presente estudo.....	47
6.1.5. Da escolha de potenciais fontes emboligênicas detectadas ao	
ecocardiograma transesofágico.....	47
6.1.6. Da ocorrência de fatores de risco conhecidos nos grupos caso e controle....	48
6.1.7. Ocorrência de efeito de contraste espontâneo na aorta e de outros	
diagnósticos ecocardiográficos potencialmente associados aos	
eventos isquêmicos encefálicos.....	49
6.2. Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os eventos	
isquêmicos encefálicos.....	49
6.3. Associação entre os fatores de risco conhecidos e os eventos isquêmicos	

encefálicos.....	52
6.3.1. Idade \geq 60 anos.....	52
6.3.2. História de hipertensão arterial sistêmica.....	52
6.3.3. História de tabagismo.....	53
6.3.4. História de diabetes melito.....	53
6.3.5. História de dislipidemia.....	54
6.3.6. Fibrilação atrial.....	54
6.4. Associação entre potenciais fontes emboligênicas diagnosticadas pelo ETE e os eventos isquêmicos encefálicos.....	55
6.4.1. Placas complexas aórticas.....	55
6.4.2. Efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo.....	56
6.4.3. Excrescências de Lambl na válvula mitral e/ou aórtica.....	57
6.5. Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e fatores de risco clínicos para os eventos isquêmicos encefálicos.....	58
6.5.1. Idade \geq 60 anos.....	58
6.5.2. História de hipertensão arterial sistêmica.....	59
6.5.3. História de tabagismo.....	59
6.5.4. História de diabetes melito.....	60
6.5.5. História de dislipidemia.....	60
6.5.6. Fibrilação atrial.....	60
6.6. Considerações sobre a associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e todos os fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos testados.....	61

6.7. Associação entre potenciais fontes emboligênicas diagnosticadas pelo ETE e o efeito de contraste espontâneo na aorta.....	61
6.7.1. Efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo.....	61
6.7.2. Placas complexas aórticas.....	61
6.7.3. Excrescências de Lambl.....	62
6.8. Limitações do presente estudo.....	62
6.8.1. “Software”.....	62
6.8.2. Protocolo do estudo.....	63
6.8.3. Estudo da associação com a doença carotídea.....	63
6.9. Perspectivas de estudos clínicos futuros.....	63
7. Conclusões.....	65
8. Referências Bibliográficas.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS

AIT	ataque isquêmico transitório
AVE	acidente vascular encefálico
EIE	evento isquêmico encefálico
ETE	ecocardiograma transesofágico
IC	intervalo de confiança
MHz	mega-hertz (empregado para frequência do transdutor)
PUCRS	Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RC	razão de chance

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	—	ETE evidenciando um trombo no interior do apêndice AE.....	10
Figura 2	—	ETE com corte de 4 câmaras mostrando um mixoma de átrio esquerdo protuindo para o ventrículo esquerdo na diástole.....	11
Figura 3	—	Observa-se a presença de um trombo com alteração do fluxo (lento) no apêndice atrial esquerdo.....	11
Figura 4	—	Observa-se uma placa complexa com erosão móvel na aorta transversa.....	12
Figura 5	—	Observa-se uma excrescência de Lambl aderida à face ventricular das cúspides aórticas.....	15
Figura 6	—	Observa-se efeito de contraste espontâneo na aorta torácica descendente em um paciente com história de AIT recente (há 15 dias).....	16
Figura 7	-	Tipos de eventos isquêmicos encefálicos dos indivíduos do grupo caso.....	33
Figura 8	-	Motivos pelos quais foi realizado o ETE no grupo controle.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	—	Refere-se aos achados ecocardiográficos com associação comprovada ou provável a eventos isquêmicos encefálicos.....	8
Tabela 2	—	Motivos de exclusão do estudo.....	35
Tabela 3	—	Ocorrência de efeito de contraste espontâneo na aorta e de fatores de risco conhecidos para eventos isquêmicos encefálicos.....	35
Tabela 4	—	Ocorrência de diagnósticos ecocardiográficos potencialmente associados aos eventos isquêmicos encefálicos.....	36
Tabela 5	—	Análise bivariada para determinar a associação entre os eventos isquêmicos encefálicos e vários fatores de risco em potencial para os eventos isquêmicos encefálicos, além do efeito de contraste espontâneo na aorta.....	37
Tabela 6	—	Ilustra a análise multivariada que demonstra a associação independente de fatores de risco e os eventos isquêmicos encefálicos.....	38
Tabela 7	—	Refere-se à análise bivariada entre o grupo de pacientes que tinham efeito de contraste espontâneo na aorta e os que não o apresentavam, considerando-se os seguintes fatores de risco: idade \geq 60 anos, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes melito, dislipidemia, fibrilação atrial, placas complexas proximais, excrescências de Lambl na válvula aórtica e/ou mitral e efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo.....	40
Tabela 8	—	Refere-se à análise multivariada entre o grupo de pacientes que tinham efeito de contraste espontâneo na aorta e os que não o apresentavam, considerando-se os fatores de risco: idade \geq a 60 anos, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes melito, dislipidemia, fibrilação atrial, placas complexas de aorta proximal, excrescências de Lambl na válvula aórtica e/ou mitral e o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo.....	41

RESUMO

O efeito de contraste espontâneo na aorta torácica foi recentemente associado à progressão da aterosclerose coronariana e aos eventos isquêmicos encefálicos.

A casuística estudada foi uma população que fez um ecocardiograma transesofágico constituída de: um **grupo caso**, 224 pacientes com eventos isquêmicos recentes (<30 dias) e o **grupo controle**, 85 pacientes com diagnóstico/suspeita de cardiopatia (46 foram excluídos), onde avaliamos a possibilidade de uma associação independente entre efeito de contraste espontâneo na aorta e eventos isquêmicos encefálicos recentes, e a associação independente entre vários fatores de risco (idade ≥ 60 anos, histórias de hipertensão arterial sistêmica, de diabetes melito, de tabagismo e de dislipidemia, e da fibrilação atrial) com eventos isquêmicos encefálicos recentes.

Avaliamos ainda a associação independente entre diagnósticos ecocardiográficos (efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, placas complexas aórticas e excrescências de Lambl) – potenciais fatores de risco – e eventos isquêmicos encefálicos recentes.

Estudou-se, também, a associação entre efeito de contraste espontâneo na aorta e diagnósticos dos ecocardiogramas transesofágicos (efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, placas complexas aórticas e excrescências de Lambl), que são potenciais fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos.

Foram excluídos os indivíduos com: diâmetro da aorta transversa e/ou descendente ≥ 4 cm, dissecção da aórtica, fração de encurtamento < 25%, fração de ejeção (Simpson)

<40%, aqueles nos quais não houve consenso entre a leitura dos observadores, e os do grupo controle com algum episódio isquêmico sistêmico e/ou encefálico.

A metodologia estatística utilizada foi a elaboração de tabelas de contingências, obtendo-se estimativas de risco relativo através da razão de chance com seus respectivos intervalos de confiança de 95% para as análises bivariadas e 90% para as multivariadas. A significância estatística das associações foi determinada através dos testes de Qui-quadrado e exato de Fisher sempre que necessário. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste *t* de Student. Os efeitos de confusão foram controlados pela análise multivariada através da técnica de regressão logística. Os níveis de significância estatística aceitos foram para as análises bivariadas foram $\alpha=0,05$ e, para as análises multivariadas, $\alpha=0,1$.

O efeito de contraste espontâneo na aorta mostrou associação com os eventos isquêmicos encefálicos (RC=2,83) e a análise multivariada demonstrou ser esta associação independente (RC=2,03). Além disso, na análise bivariada, vários outros fatores também mostraram associação, sendo que os de maior destaque foram as excrescências de Lambl (RC=6,50), histórias de hipertensão arterial sistêmica (RC=3,79), de diabetes melito (RC=2,96), de dislipidemia (RC=2,77), placas complexas aórticas (RC=3,27) e idade ≥ 60 anos (RC=2,54).

Na análise multivariada, a história de hipertensão arterial sistêmica foi o único fator clínico de risco associado com eventos isquêmicos encefálicos (RC=2,68). Entre os diagnósticos obtidos pelo eco – e que são potenciais fatores de risco –, as placas complexas aórticas (RC=2,92) e as excrescências de Lambl (RC=6,93) foram associadas de maneira independente com os eventos isquêmicos encefálicos.

Com relação à associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os fatores de risco clínicos e com os diagnósticos ecocardiográficos, a análise bivariada demonstrou que de maior destaque foram o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo (RC=6,02), a idade ≥ 60 anos (RC=5,32), a fibrilação atrial (RC=4,8) e as histórias de diabetes melito (RC=3,84), de hipertensão arterial sistêmica (RC=2,39), de dislipidemia (RC=2,00) e as placas complexas aórticas (RC=2,17). Na análise multivariada, os fatores mais intensamente associados foram a idade ≥ 60 anos (RC=5,43), o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo (RC=4,41), as histórias de tabagismo (RC=2,33), de dislipidemia (RC=1,75), de hipertensão arterial sistêmica (RC=1,67), a fibrilação atrial (RC=3,51) e as excrescências de Lambl (RC=2,06).

Em conclusão, a análise destes resultados permite-nos afirmar: 1) que o efeito de contraste espontâneo na aorta torácica está associado de forma independente com os eventos isquêmicos encefálicos recentes; 2) que a história de hipertensão arterial sistêmica foi o único fator de risco que mostrou associação independente com os eventos isquêmicos encefálicos recentes; 3) que as placas complexas aórticas e as excrescências de Lambl apresentaram associação independente com os eventos isquêmicos encefálicos recentes; 4) que a idade ≥ 60 anos, as histórias de hipertensão arterial sistêmica, de tabagismo, de dislipidemia e a fibrilação atrial, foram fatores de risco associados independentemente com o efeito de contraste espontâneo na aorta torácica; 5) a presença de efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo e as excrescências de Lambl foram associadas de maneira independente com o efeito de contraste espontâneo na aorta torácica.

ABSTRACT

The effect of spontaneous contrast in the thoracic aorta was recently associated to coronary atherosclerosis progression and to encephalic ischemic events.

The studied population – consecutive series of patients submitted to a transesophageal echocardiogram – was compounded of two groups: the **case** group, 224 patients with recent ischemic events (<30 days) and the **control** group, 85 patients with diagnosis/suspicion of a heart disease (46 were excluded), and the possibility of an independent association between the effect of aortic spontaneous contrast and recent encephalic ischemic events, and the independent association of various risk factors (> 60 years old, anamnesis of systemic arterial hypertension, of diabetes mellitus, of smoking, of dislipidemia and atrial fibrillation) with recent encephalic ischemic events.

The independent association between echocardiographic diagnosis (effect of spontaneous contrast in the left atrial cavity, complexes aortic plaques and strands) – potential risk factors – and recent encephalic ischemic events was also studied.

The exclusion criteria was: aortic diameter >4 cm, aortic dissection, shortening fraction <25%, ejection fraction <40%, lack of consensus between the readers, and subjects from the control group that suffered a previous systemic/encephalic embolic episode.

Statistical methodology utilized was based on the elaboration of contingency tables with relative risk estimation with risk of chances with its respective intervals of 95% for the bivariate analysis and 90% for the multivariate analysis. The significance of the associations was determined with the Chi-square test and the Fisher test. The quantitative

variables were compared by the Student *t* test. Multivariate analysis and the logistic regression controlled the effects of confusion. The level of statistical significance for the bivariate analysis was $\alpha=0,05$ and $\alpha=0,1$ for the multivariate analysis.

The aortic effect of spontaneous contrast exhibited an association with recent ischemic encephalic events (RC=2,83) and the multivariate analysis showed that this association is an independent one (RC=2,03). The bivariate analysis other risk factors also showed an association. The most ones being strands (RC=6,50), anamnesis of systemic arterial hypertension (RC=3,79), of diabetes mellitus (RC=2,96), of dislipidemia (RC=2,77), complexes aortic plaques (RC=3,27) and ≥ 60 old (RC=2,54).

With the multivariate analysis the anamnesis of systemic arterial hypertension was the isolated clinical risk factor that was associated with recent encephalic event episodes (RC=2,68). The echocardiographic diagnosis – that are potential risk factors –, as complexes aortic plaques (RC=2,92) and the strands (RC=6,93) were associated in an independent manner with the recent encephalic ischemic events.

Regarding the association between the effect of aortic spontaneous contrast and the clinical risk factors with the echocardiographic results, the bivariate analysis demonstrated that the spontaneous contrast effect in the left atrium (RC=6,02), ≥ 60 years old (RC=5,32), atrial fibrillation (RC=4,8) and the anamnesis of diabetes mellitus (RC=3,84), of systemic arterial hypertension (RC=2,39), of dislipidemia (RC=2,00) and the aortic complexes plaques (RC=2,17) was found. With the multivariate analysis, the risk factors associated were ≥ 60 years old (RC=5,43), the effect of spontaneous contrast in the left atrium (RC=4,41), the anamnesis of smoking (RC=2,33), of dislipidemia (RC=1,75), of systemic arterial hypertension (RC=1,67), atrial fibrillation (RC=3,51) and strands (RC=2,06).

In conclusion, the analysis of our results confirmed that: 1) the spontaneous thoracic aortic effect is independently associated with the recent encephalic ischemic events; 2) the anamnesis of systemic arterial hypertension was the only risk factor that showed an independent association with the recent encephalic ischemic events; 3) the complexes aortic plaques and the strands showed an independent association with the recent encephalic ischemic events; 4) the age ≥ 60 years old, the anamnesis of systemic arterial hypertension, smoking, dislipidemia and atrial fibrillation, were independently associated risk factors with the effect of spontaneous contrast in the thoracic aorta; 5) the presence of spontaneous contrast in the left atrial cavity and the strands were independently associated with the effect of spontaneous contrast in the thoracic aorta.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Acidentes Vasculares Encefálicos

O acidente vascular encefálico (AVE) é definido como a presença de sintomas ou sinais neurológicos focais ou globais com início súbito, determinados por isquemia ou hemorragia no encéfalo ou à sua volta, em consequência de doenças dos vasos sangüíneos encefálicos ¹. A cada ano, 730.000 pessoas nos Estados Unidos sofrem um acidente vascular encefálico, e existem em torno de 4 milhões de sobreviventes ². Atualmente, é a terceira causa de morte naquele país, sendo responsável por 27 % dos óbitos na população norte-americana. Além disso, os AVE são uma das principais causas de afastamento do trabalho nesta população, o que gera repercussões econômicas e emocionais para o paciente e sua família ³. Embora sem estatísticas bem documentadas, estes dados também devem traduzir a realidade brasileira, já que, em algumas de nossas regiões – como no nosso meio –, esta doença já é a terceira causa de óbito ⁴.

Os AVE são classificados, quanto ao tipo de distúrbio subjacente, em: hemorrágicos ou isquêmicos (com ou sem infarto cerebral). Os acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos podem ser de dois tipos: subaracnóide, quando se origina nos espaços subaracnóides que circundam o encéfalo; e intra-encefálicos, quando a hemorragia se instala na substância ou parênquima encefálico. Quando os sinais e sintomas focais sugestivos de AVE desaparecem após transcorridas 24 horas, o quadro é chamado de ataque isquêmico transitório (AIT) ¹.

No presente estudo, os acidentes vasculares encefálicos isquêmicos completos e os ataques isquêmicos transitórios foram estudados e identificados em conjunto como eventos isquêmicos encefálicos (EIE).

O melhor conhecimento dos fatores de risco, o aperfeiçoamento das medidas profiláticas, o avanço nos métodos diagnósticos e a melhor abordagem terapêutica têm levado a um declínio na morbi-mortalidade dos EIE ^{3,4,5,6}.

1.1.1 Fisiopatologia dos Acidentes Vasculares Encefálicos

O fluxo sanguíneo cerebral é determinado pela pressão de perfusão cerebral, a qual, por sua vez, depende da pressão arterial média, da pressão intracraniana e da resistência vascular cerebral ⁷. Estas variáveis são controladas por um complexo circuito auto-regulatório, que inclui: a tensão de parede vascular, e a alteração no pH local, e nas concentrações de hidrogênio, potássio, adenosina trifosfato, lactato, oxigênio e dióxido de carbono, bem como das eferências vasomotoras ^{7,8,9}. Este circuito auto-regulatório é alterado em determinadas situações clínicas, principalmente na hipertensão arterial sistêmica, e esta alteração está envolvida na gênese dos EIE.

As três principais causas de EIE são: a oclusão aterotrombótica, o embolismo e a hipoperfusão. Muito mais raramente eles podem ser decorrentes de dissecação, vasculites e trombose venosa ^{1,5,7,8,9}.

Os EIE atero-trombóticos comprometem geralmente vasos de grande calibre, usualmente a carótida interna, vertebral ou basilar, ocorrendo isto devido à formação de um trombo oclusivo sobre uma placa aterosclerótica, e, em situações de hipercoagulabilidade, o trombo pode se formar mesmo sem uma placa subjacente. O fenômeno de lipo-hialinose com formação de microtrombos, por outro lado, pode estar ligado à gênese de infartos lacunares associados à hipertensão arterial sistêmica.

Os EIE embólicos, por sua vez, decorrem de embolia que acomete vasos de médio calibre, particularmente a artéria cerebral média e ramos maiores do sistema vértebro-basilar. Estes êmbolos originam-se freqüentemente do coração ou da aorta proximal (entre a válvula

aórtica e a artéria subclávia esquerda), sendo que 50 % dos eventos isquêmicos encefálicos cardioembólicos estão relacionados à fibrilação atrial ¹.

1.2 Fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos

Vários fatores de risco são relacionados à gênese dos EIE e podem ser classificados como não-modificáveis (caso não se altere por ação terapêutica e/ou mudança de hábito) e modificáveis ¹.

1.2.1 Fatores de risco não-modificáveis

O principal fator de risco não-modificável é a idade, sendo que a incidência dos EIE aumenta exponencialmente com ela. É raro antes dos 40 anos, embora seja um problema de saúde pública mais grave quando ocorre em adultos jovens, devido ao impacto da incapacidade precoce. É duas vezes mais freqüente em afro-americanos, quando comparados com caucasianos, os quais têm uma prevalência de EIE semelhante à dos hispânicos. As lesões extracranianas são mais comuns em caucasianos, enquanto que as intracranianas ocorrem mais freqüentemente em afro-americanos e asiáticos ^{12,13}. A história familiar de EIE é também um fator de risco preponderante ³ e em todas as séries.

1.2.2 Fatores de risco modificáveis

Podemos, para fins didáticos, subdividir os fatores de risco modificáveis em: sistêmicos e cardioaórticos, os quais estão presentes em diversas doenças congênitas e/ou adquiridas no coração e/ou na aorta torácica.

1.2.3 Fatores de risco modificáveis sistêmicos

Com os conhecimentos adquiridos até os dias de hoje, a hipertensão arterial sistêmica é o principal fator de risco modificável sistêmico. Os pacientes hipertensos têm um risco 3 vezes maior do que os normotensos, e esse risco aumenta proporcionalmente à elevação da pressão arterial ¹. A hipertensão arterial sistêmica aumenta o risco de EIE por acelerar a progressão da aterosclerose e predispor ao acometimento de pequenos vasos. Por outro lado, o controle dos níveis pressóricos, tanto sistólico quanto diastólico, reduz em até 40 % este risco ¹.

No estudo de Framingham ¹³, o risco relativo de EIE, para um aumento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica, foi de 1,9 para os homens e 1,7 para as mulheres.

O diabetes melito também está associado a uma maior incidência de EIE, com um risco relativo variando entre 1,5 e 3,0 ¹.

Embora as dislipidemias sejam classicamente consideradas como fatores de risco mais relacionados à coronariopatia do que à doença vascular encefálica, foi encontrada no estudo de Framingham uma relação quadrática, ou em forma de U, entre o colesterol sérico total e a incidência de EIE. Já no estudo intitulado “Oxfordshire Community Stroke Project”, foi encontrada uma relação inversa entre os níveis de colesterol HDL e os AIT. Também o grau de aterosclerose carotídea está fortemente relacionado, de maneira direta aos níveis de colesterol LDL, e de maneira inversa aos de HDL ¹.

O hábito de fumar apresenta um risco relativo de 1,7 com os EIE e tende a ser maior nos grande fumantes ¹³.

O consumo de álcool apresenta, no estudo de Framingham ¹³, uma relação em forma de J com os EIE, havendo aumento de risco relativo com o consumo moderado e com o grande. No entanto, o risco relativo nos indivíduos que bebiam pouco foi menor do que nos abstêmios.

A doença aterosclerótica das artérias carótidas, mesmo assintomática, é também um fator de risco conhecido para os eventos isquêmicos encefálicos ¹.

Outros fatores de risco potenciais incluem: o sedentarismo, a presença de enxaquecas frequentes, a utilização de anticoncepcionais orais, a dependência química por uso de várias drogas, o roncar durante o sono, a policitemia, a anemia falciforme, a leucocitose, a elevação de fibrinogênio sérico, a hiperuricemia, a hiper-homocistemia, as deficiências de proteína C e da proteína S livre e a presença de anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico ¹.

1.2.4 Fatores de risco modificáveis cardioaórticos

A fibrilação atrial é um fator de risco destacado pela sua alta prevalência, principalmente em pessoas com mais de 70 anos, e pela intensa associação com eventos embólicos. No estudo de Framingham ¹³, a fibrilação atrial mostrou um risco quase cinco vezes maior do que a população livre desta arritmia. Nos indivíduos portadores de doença coronariana, a fibrilação atrial dobra o risco de EIE em homens e triplica-o em mulheres ¹³.

Na presença de estenose mitral, a fibrilação atrial tem um impacto ainda maior sobre o risco dos EIE, e vários estudos também têm confirmado esta forte associação, bem como identificado fatores clínicos e ecocardiográficos adjuntos, que aumentam o risco de EIE ^{14,15,16,17}.

Os resultados do estudo “SPAF III” demonstram que a presença de um ou mais destes fatores – mulher com mais de 75 anos, pressão sistólica igual ou superior a 160 mmHg, história de insuficiência cardíaca congestiva e/ou fração de encurtamento obtida pelo ecocardiograma uni e bidimensional inferior a 25% – torna o paciente portador de fibrilação atrial como pertencente a um subgrupo de alto risco ¹⁷.

Aqueles indivíduos que não possuem nenhum dos fatores acima, mas possuem história de hipertensão arterial sistêmica, pertencem ao subgrupo de moderado risco, enquanto que os

que não possuem nenhum fator de risco nem história de hipertensão arterial sistêmica fazem parte do subgrupo de baixo risco ^{11,15}.

Mais recentemente, um exame – o ecocardiograma transesofágico (ETE) – foi também capaz de identificar fatores de risco nos pacientes com fibrilação atrial ^{12,15-18}. Estes fatores foram classificados em anormalidades no átrio esquerdo e alterações na aorta torácica. Os fatores atriais presentes em indivíduos portadores de fibrilação atrial, com alto risco, foram a presença de: trombo (s), efeito de contraste espontâneo e fluxo no apêndice atrial esquerdo com velocidade inferior a 20 cm/s (baixo perfil). As alterações presentes na aorta torácica de indivíduos com fibrilação atrial e com alto risco são as placas complexas. Os ateromas aórticos são chamados de placas complexas ou complicadas quando apresentarem pelo menos uma dessas características: mais de 0,4 cm de espessura, erosão e/ou ulceração e mobilidade.

Entre outras alterações morfológicas e funcionais cardíacas associadas a um risco aumentado de EIE, destacam-se a presença de coronariopatia, de insuficiência cardíaca congestiva e a hipertrofia ventricular esquerda ¹¹.

A melhora nas técnicas de obtenção de imagens de estruturas cardíacas e da aorta torácica, principalmente através da ecocardiografia transtorácica e, mais recentemente, da ecocardiografia transesofágica ¹⁶⁻¹⁸, tem possibilitado o diagnóstico de outros fatores associados a um risco aumentado de EIE (Tabela 1).

Tabela 1: Refere-se aos achados ecocardiográficos com associação comprovada ou provável a eventos isquêmicos encefálicos.

Associação Comprovada	Provável Associação
Massas intracavitárias (trombos, mixoma, vegetações)	PVM
Valvulopatia reumática	DVDFC
Disfunção sistólica do VE	FOSH
ECEAE	ANESIA
Fluxo de baixo perfil no AAE em FA	EXCVALV
Placas complexas aórticas	ECEAO

ECEAE = efeito de contraste espontâneo em átrio esquerdo; AAE = apêndice atrial esquerdo; PVM = prolapso de válvula mitral; DVDFC = doença valvular degenerativa fibrocálcica; FOSH = forame oval patente com shunt da direita para a esquerda; ANESIA = aneurisma do septo interatrial; EXCVALV = excrescências de Lambl na válvula aórtica ou mitral; ECEAO = efeito de contraste espontâneo na aorta.

Os trombos, os tumores e as vegetações intracavitárias; a valvulopatia reumática (especialmente a estenose mitral); a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (global e/ou segmentar); o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo e as placas complexas na aorta proximal são fatores que comprovadamente estão associados a um risco aumentado de eventos isquêmicos encefálicos ¹⁵⁻¹⁹. Outros, tais como a doença degenerativa fibrocálcica acometendo a válvula mitral e a aórtica, o forame oval patente com *shunt* direito-esquerdo, o aneurisma do septo interatrial, os *strands* ou excrescências de Lambl na válvula aórtica e/ou mitral, o prolapso de válvula mitral e, mais recentemente, o efeito de contraste espontâneo na aorta ^{1,16-19} têm sido descritos como fatores potenciais de risco, embora ainda restem dúvidas que certamente serão dirimidas através de pesquisas futuras na área.

1.3 A Ecocardiografia no diagnóstico de fatores de risco potenciais dos eventos isquêmicos encefálicos

Até cerca de 40 % (de 20 a 40 %) dos EIE, conforme tem-se relatado, tem uma origem presumivelmente cardíaca ¹⁷.

O ecocardiograma transtorácico foi, ao longo das décadas de 1970 e 1980, o mais importante instrumento diagnóstico para a observação do coração e de suas alterações potencialmente relacionadas aos EIE. Os trombos intracavitários, os mixomas e os outros tumores cardíacos, as vegetações endocárdicas, a estenose mitral, a doença degenerativa fibrocálcica das válvulas mitral e aórtica e o prolapso valvar mitral são alguns dos diagnósticos que podem ser estabelecidos por este importante método não-invasivo. No entanto, a ecocardiografia transtorácica demonstra fontes embólicas potenciais em menos de 10 % dos indivíduos com EIE, tendo, portanto, uma baixa sensibilidade ¹⁸. Este fato tem como razões principais as seguintes: as imagens são subótimas em um número expressivo de indivíduos (obesos, pneumopatas crônicos, indivíduos com deformidades torácicas); o apêndice atrial esquerdo não é claramente observado; o átrio esquerdo é incompletamente visualizado diante de próteses valvares, especialmente com as metálicas; os elementos que compõem as próteses valvulares são incompletamente avaliados; a área da fossa oval é pobremente observada na maioria dos adultos; e a aorta torácica é mal observada ¹⁶.

O ETE, por sua vez, tem adquirido uma grande aceitação devido à sua maior capacidade de resolução espacial das estruturas cardiovasculares mais basais, como o átrio esquerdo e o apêndice atrial esquerdo, o septo interatrial e a aorta torácica. Embora seja um método invasivo (ou semi-invasivo), é bem tolerado; possui – em mãos experientes –, um insignificante índice de complicações, com uma morbidade desprezível e praticamente nula ¹⁶

McNamara et als.²², em um estudo de custo efetividade, sugeriram que o ETE deve ser realizado em todos os pacientes com EIE recentes.

1.3.1 O ETE no diagnóstico dos fatores cardioaórticos comprovadamente associados aos eventos isquêmicos encefálicos

A grande maioria das causas definitivas de tromboembolismo, como um trombo intracavitário, as vegetações, os tumores e o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo é muito melhor observada pela ecocardiografia transesofágica do que pelo transtorácica – e com uma sensibilidade significativamente melhor¹⁵⁻¹⁹ e uma qualidade técnica muito superior, como pode ser visto nos exemplos abaixo.

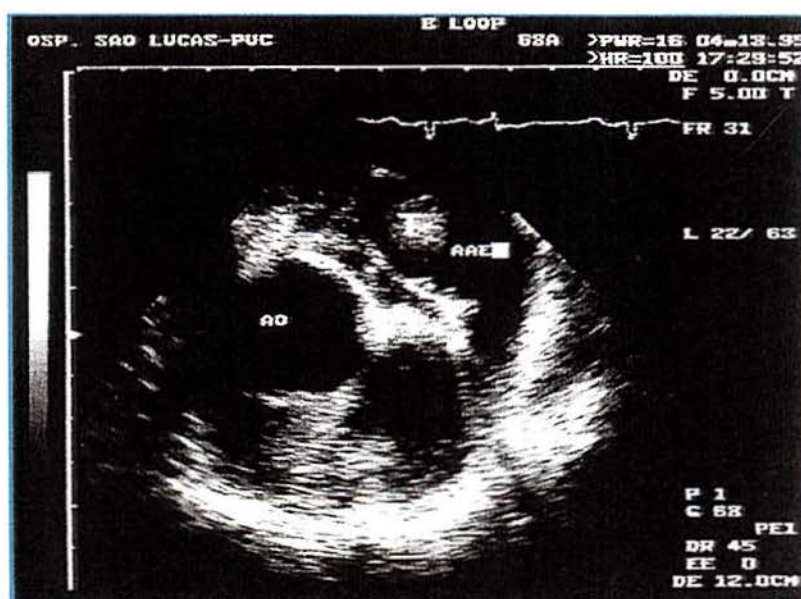


Figura 1: ETE evidenciando um trombo no interior do apêndice atrial esquerdo.

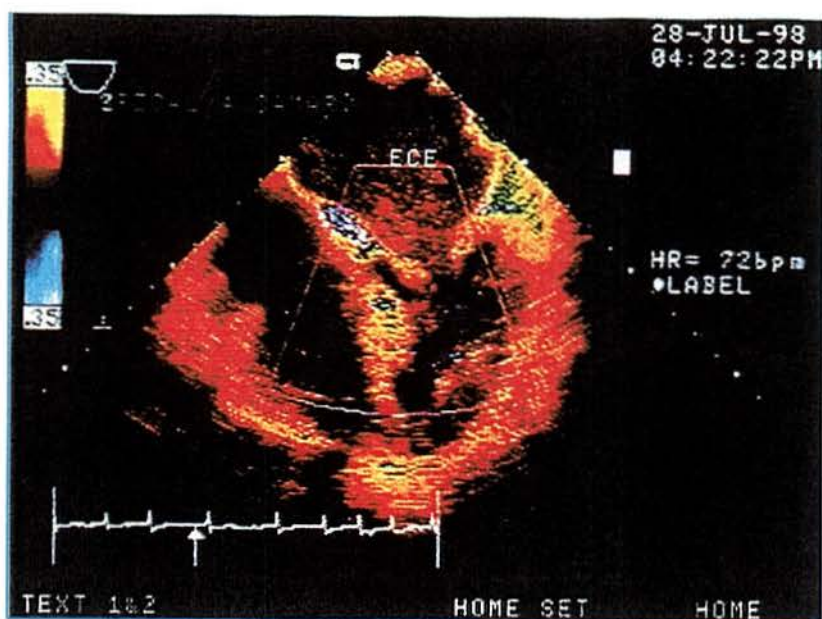


Figura 2: ETE com corte de 4 câmaras mostrando o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo

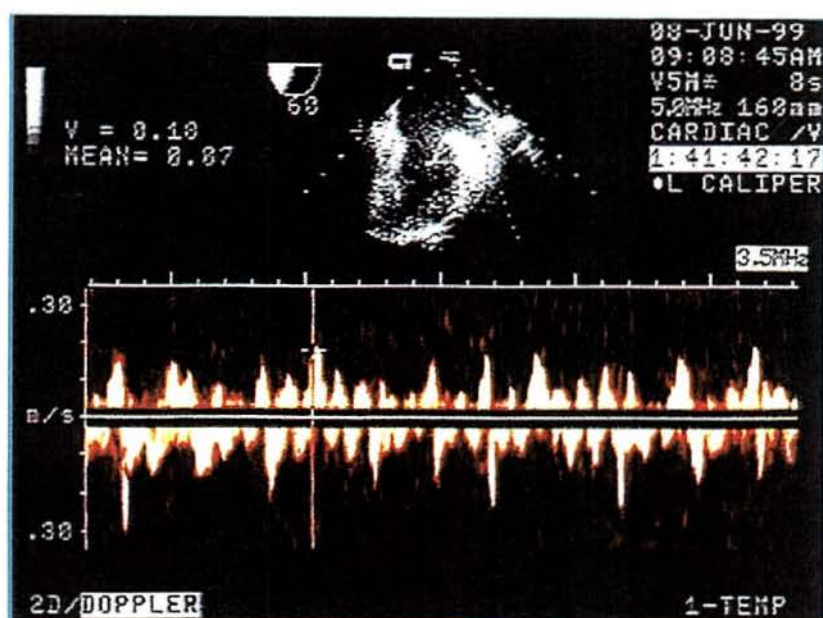


Figura 3. Observa-se a alteração do fluxo (lento) no apêndice atrial esquerdo.

Nos últimos anos, várias evidências vêm também relacionando os ateromas aórticos aos EIE ²¹⁻²⁷. De acordo com várias publicações, as placas consideradas complexas estão comprovadamente associados aos EIE, como no exemplo abaixo de um dos pacientes da nossa série.

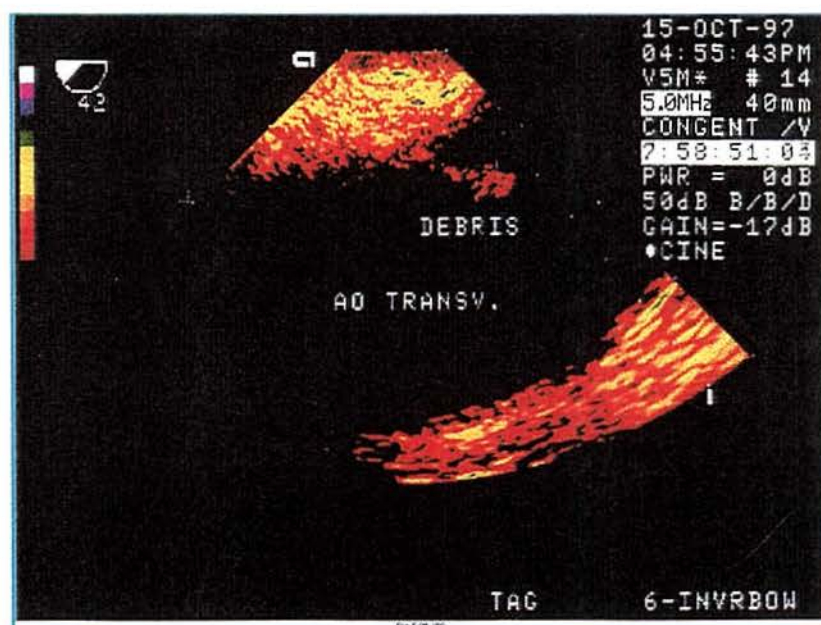


Figura 4: Observa-se uma placa complexa com erosão móvel na aorta transversa.

Logo, em nossos dias, o diagnóstico de placas ateromatosas complexas na aorta proximal, de trombos intracavitários, de efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, de tumores e de vegetações valvares é, definitivamente, um importante fator associado com um risco aumentado de cardioembolismo encefálico.

1.3.2 O ETE no diagnóstico de fatores provavelmente associados aos eventos isquêmicos encefálicos

O prolapso valvar mitral, o forame oval patente e os aneurismas do septo interatrial, as excrescências de Lambl e o efeito de contraste espontâneo na aorta constituem um grupo de anormalidades cardíacas estudadas com crescente interesse, por se constituírem em prováveis fontes emboligênicas ¹⁷.

Ao final da década de 1970 e início da década de 1980, concomitantemente ao desenvolvimento acelerado da ecocardiografia surgiram vários estudos que associavam o prolapso valvar mitral aos EIE ²⁸⁻³². Os critérios ecocardiográficos de prolapso valvar mitral não eram, contudo, uniformes e eram, em geral, muito permissivos. Barletta et als. ³² encontraram em uma série um subgrupo de maior risco, o qual possuía, além do prolapso, espessamento valvar ou displasia, tanto na válvula mitral quanto na aórtica. Com a evolução do conhecimento, os critérios ecocardiográficos de prolapso valvar mitral tornaram-se mais restritivos. Um estudo recente ³³, com 1845 homens e 1646 mulheres que participaram do “Fifth Examination of the Offspring Cohort of the Framingham Heart Study”, detectou o prolapso valvar mitral em apenas 84 pessoas (2,4 %). Nesta série, a frequência de insuficiência cardíaca congestiva nos indivíduos portadores de prolapso valvar mitral foi nula; um (1,25%) apresentava fibrilação atrial, um tinha doença vascular encefálica e três (3,6%) tinham história de síncope. A ocorrência destes achados foi semelhante à encontrada em pacientes sem prolapso valvar mitral. Foi também similares nos dois grupos a frequência de dor torácica, dispnéia, e alterações eletrocardiográficas.

Esta desmistificação do prolapso valvar mitral já havia se iniciado na década de 1980, com a pesquisa de Egeblad e Coelberg Sorensen ³⁴, os quais não encontraram uma incidência aumentada de prolapso valvar mitral em indivíduos com menos de 40 anos e que

apresentaram EIE. Vários estudos recentes³⁵⁻³⁷ não encontraram associação entre essas duas condições clínicas, e a suposta hipótese de associação tende a se enfraquecer.

Com o advento e o desenvolvimento do ETE, o septo interatrial e especialmente a região da fossa oval foram sendo gradualmente mais estudados. Por outro lado, o crescente número de pacientes que apresentaram um ou mais EIE investigados através do ETE tem revelado, em vários estudos, a associação entre o forame oval patente e EIE, entre os aneurismas do septo interatrial e EIE e entre o forame oval patente e os aneurismas do septo interatrial³⁸⁻⁵⁰.

Belkin et als³⁹, estudando 36 pacientes consecutivos com o diagnóstico ecocardiográfico de aneurismas do septo interatrial, descreveram a ocorrência de EIE em 28 % deles. Entre estes, 14% (5 indivíduos) tiveram confirmados o diagnóstico de AVE de origem embólica. Os autores especularam sobre a possível causa da forte associação e propuseram que os mais prováveis mecanismos seriam a embolia paradoxal (90% dos casos de aneurismas do septo interatrial apresentavam *shunt* direito-esquerdo) e/ou a adesão de trombo aos aneurismas do septo interatrial.

Scheider et als.⁴⁰, em um estudo com 23 pacientes consecutivos com diagnóstico de aneurismas do septo interatrial através do ETE, postularam que os aneurismas do septo interatrial estão associados a EIE e que aqueles em que a membrana do aneurisma possuía uma espessura igual ou maior do que 5 mm apresentavam uma associação mais intensa. Além disso, os autores encontraram uma maior sensibilidade do ETE, e, com a injeção de solução salina aerada adicionado ao mapeamento de fluxos a cores, detectaram *shunt* direito-esquerdo em 83 % dos indivíduos com aneurismas do septo interatrial.

Pearson et als⁴¹, estudando uma série de 410 indivíduos consecutivos que realizaram ETE (133 com a finalidade de pesquisar fonte emboligênica diante de um ou mais episódios de EIE e 277 por outros motivos), encontraram resultados semelhantes.

Já, Cabanes et als ⁴², que também chegaram a resultados semelhantes, concluíram que, quando a excursão do aneurisma foi maior do que 10 mm, a associação com EIE foi maior.

Estudos retrospectivos associando aneurismas do septo interatrial, forame oval patente e EIE continuam sendo publicados na literatura recente, todos com resultados semelhantes. A frequência de recorrência de EIE, no entanto, nestas séries não tem sido aumentada, e o tema continua em aberto ^{46,47}.

Um outro ponto encontrado no ETE e que tem merecido a atenção dos ecocardiografistas e neurologistas, devido à sua participação na listas das potenciais fontes emboligênicas, são as excrescências de Lambl. São chamadas de *strands*, nas publicações em língua inglesa, sendo filamentos de fibrina revestidos de tecido conectivo, presentes na superfície ventricular das cúspides da válvula aórtica e atrial da válvula mitral, ou ainda nos substitutos valvulares protéticos. Elas são observadas ao ETE como massas filiformes móveis, como no exemplo:

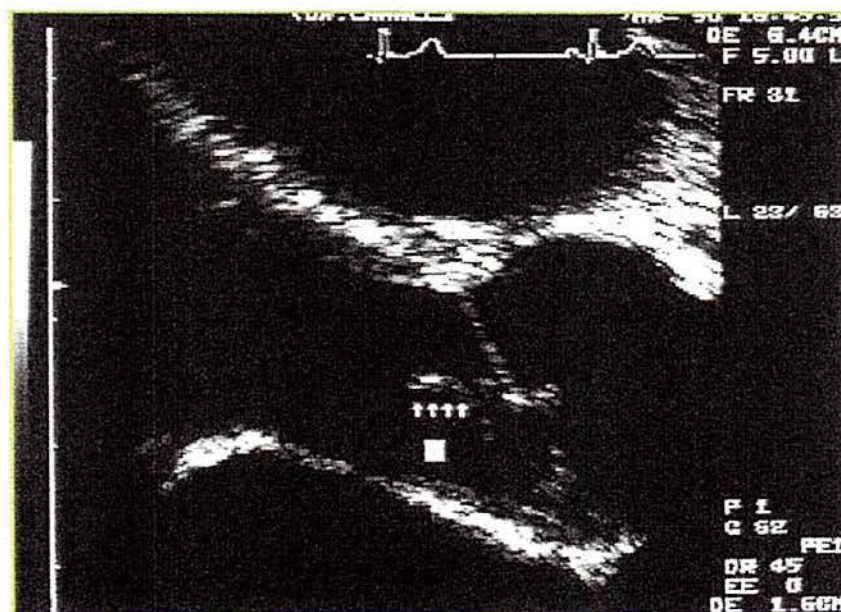


Figura 5: Observa-se uma excrescência de Lambl aderida à face ventricular das cúspides aórticas.

Estas massas estariam associadas à embolização direta ou indireta, através da aderência de trombos em sua superfície, com posterior migração ou através da embolização direta⁵¹⁻⁵⁷.

Uma outra imagem muito familiar aos ecocardiografistas com experiência em ETE é o efeito de contraste espontâneo na aorta (Figura 6), que tem gerado dúvidas e indagações a respeito de seu significado.

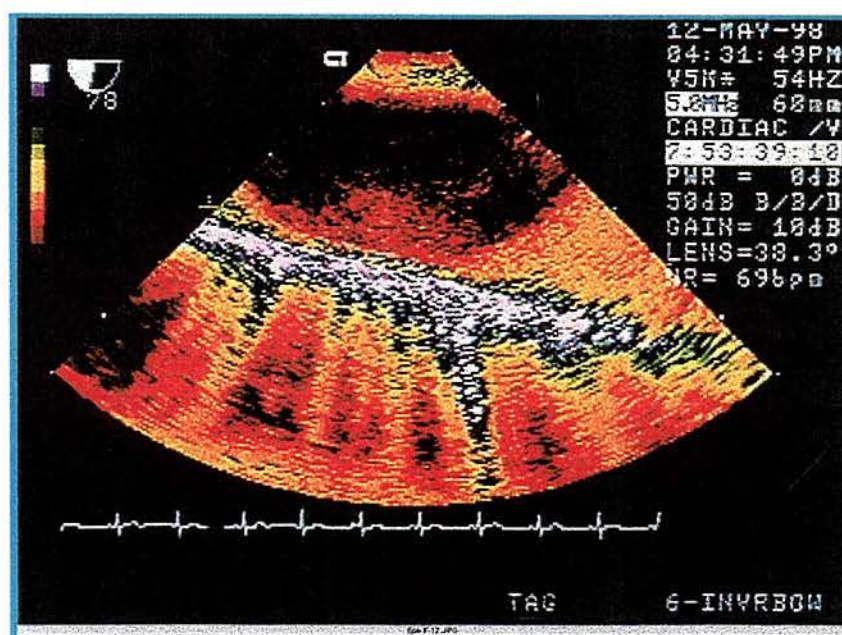


Figura 6: Observa-se efeito de contraste espontâneo na aorta torácica descendente em um paciente com história de AIT recente (há 15 dias).

Ao contrário, contudo, do efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, que já tem sua associação estabelecida entre os achados ecocardiográficos com uma associação comprovada com os EIE, o efeito de contraste espontâneo na aorta é um tema ainda em aberto.

1.4 O efeito ecocardiográfico de contraste espontâneo

O efeito de contraste espontâneo é uma imagem obtida no exame ecográfico que se assemelha a uma névoa ecogênica de baixa amplitude, cujos movimentos lentos e repetitivos

relacionam-se ao ciclo cardíaco, aparecendo em uma cavidade quando o fluxo é lento e desaparecendo quando o fluxo sanguíneo aumenta sua velocidade ⁵⁸. Esta sombra semelhante à fumaça foi descrita inicialmente em situações em que existe marcada estase circulatória ^{59,60}.

Sigel et als. ⁶⁰, durante a obtenção de uma imagem ultrassonográfica de uma anastomose vascular, observaram o fenômeno no interior da artéria nativa, erroneamente interpretando-o como trombose.

Beppu et als. ⁵⁹ avaliaram 116 indivíduos portadores de estenose mitral, encontrando um denso efeito de contraste espontâneo em 10 deles e um suave efeito de contraste espontâneo em outros 27 casos.

Com o advento da ETE, que possibilitou a utilização de transdutores de mais alta frequência com um conseqüente e substancial aumento de poder de resolução das imagens obtidas – devido à proximidade do esôfago com o átrio esquerdo e com a aorta torácica –, o interesse pelo fenômeno aumentou substancialmente, e a sua observação está sendo crescentemente valorizada ⁵⁸.

Castello e Puri ⁵⁹ encontraram o efeito de contraste espontâneo em 19 % dos casos de uma série de 150 pacientes consecutivos que se submeteram ao ETE, associando-o à presença de fibrilação atrial, dilatação atrial esquerda e à presença de trombo (s) nesta câmara cardíaca.

A associação entre efeito de contraste espontâneo e presença de estase circulatória no átrio esquerdo em pacientes portadores de fibrilação atrial é bem conhecida ⁶¹. O efeito de contraste espontâneo, porém, não ocorre exclusivamente na presença de estase circulatória, tendo sido observado na luz da aorta descendente em situações de ausência de fluxo estagnantes ^{62,63}. Segundo estes mesmos estudos, muitos questionamentos vêm tentando decifrar os possíveis mecanismos, além do fluxo estagnante, envolvidos na patogênese do efeito de contraste espontâneo.

O fenômeno é observado quando aumentamos a frequência do transdutor utilizado, e a presença de fibrinogênio ou de seus produtos é essencial para a formação do efeito de contraste espontâneo.

Os ecos em forma de fumaça são originados quando os eritrócitos formam *rouleau* pois, quando dispersos, são ecolucentes⁵⁸. O tamanho de um eritrócito é muito menor do que a capacidade resolutiva ultrassonográfica. Quando existe agregação eritrocítica, o efeito de contraste espontâneo pode ser produzido⁵⁸. O fenômeno de agregação entre os eritrócitos representa um balanço energético entre a superfície celular. A energia de agregação é provida pela ligação entre os componentes da membrana celular dos eritrócitos e as macromoléculas que unem duas células adjacentes. Esta energia de agregação (EA) é resultante do número de macromoléculas de agregação (NMA) presentes na superfície das células (ex.: fibrinogênio e outras proteínas plasmáticas envolvidas na agregação eritrocitária), e a energia de agregação por macromolécula (EAM) é calculada com a seguinte fórmula:

$$EA = NMA \times EAM^{58}$$

Em contrapartida, existem vários tipos de energias de desagregação, ou repulsão. Uma delas é a energia de repulsão eletrostática (ERE), resultado de cargas negativas existentes na superfície celular originadas pela presença principalmente do ácido siálico. Outra energia de desagregação é a de repulsão da membrana (ERM), que deve ser superada pela energia de agregação (EA) através do aumento do número de áreas disponíveis na membrana celular para juntarem-se as macromoléculas de agregação. Uma outra importante energia de desagregação é a energia mecânica de liberação (EML), que reflete o trabalho realizado pelo estresse de liberação (EL). A agregação eritrocitária, então, ocorre quando a energia de agregação é maior do que a soma da energia de repulsão eletrostática, da energia de repulsão da membrana e da energia mecânica de liberação ($EA > ERE + ERM + EML$). A resultante agregatória (RA) é calculada através da fórmula:

$$RA = EA - (ERE + ERM + EML)$$

Em resumo, a agregação eritrocítica é dependente de inúmeros fatores. Além disso, o aumento do hematócrito parece estar relacionado com a hiper-agregação e com a presença de efeito de contraste espontâneo ⁶⁴⁻⁶⁶. Em contrapartida, as macromoléculas como o fibrinogênio e as alfa e beta globulinas plasmáticas têm um importante papel na agregação eritrocitária e, por conseguinte, na presença de efeito de contraste espontâneo.

A elevação dos níveis de fibrinogênio foi também descrita em indivíduos com efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo ⁶⁶⁻⁷⁰.

Têm sido relatado na literatura, estados de aumento da agregação eritrocítica em pacientes que sofreram EIE ^{73,74}.

Recentes estudos têm associado o aumento do hematócrito e dos níveis de fibrinogênio com a doença cardiovascular e com EIE ⁶⁹⁻⁷¹.

A presença de anticorpo anticardiolipina, juntamente com a elevação da velocidade de sedimentação globular, tem sido associada ao efeito de contraste espontâneo ⁷².

A associação de efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, com risco de tromboembolismo tem sido sugerida por inúmeros estudos ⁶⁷⁻⁷⁸.

O efeito de contraste espontâneo observado na aorta torácica ao ETE é mais comum em indivíduos com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, determinando baixo débito e/ou com ectasia aórtica. Sua presença, todavia, é também encontrada na ausência destas condições.

A presença de efeito de contraste espontâneo foi associada recentemente à progressão da doença arterial coronariana e aos eventos isquêmicos em geral ⁷⁵.

Finkelhor et als. ⁸⁰ estudaram retrospectivamente 343 pacientes que realizaram ETE e que não tinham dissecção e/ou aneurisma aórtico, encontrando associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os EIE. O estudo de Finkelhor et als. ⁷⁹, no entanto, foi feito

através da observação de fitas de videocassete por dois observadores, com o ganho de aquisição de imagens próprio para ao diagnóstico de placas erosadas (debris), que não é o mesmo empregado para a observação de efeito de contraste espontâneo. No momento em que o exame foi realizado, não havia a preocupação do ecocardiografista em observar o efeito de contraste espontâneo na aorta torácica. Além disso, foi realizado com três equipamentos diferentes – com transdutores de frequências diferentes, sendo um monoplano, um biplano, e um multiplano. Os autores não se referem de maneira clara se os grupos AVE e AIT eram compostos de casos prevalentes ou incidentes, fato que compromete de maneira decisiva o estudo.

Não existem estudos metodologicamente corretos, que tenham testado a hipótese de que o efeito de contraste espontâneo na aorta pode estar associado com eventos isquêmicos encefálicos recentes publicados na literatura à qual tivemos acesso. A revisão da literatura recente também não encontrou publicações que testem a possível associação de efeito de contraste espontâneo na aorta a fatores clínicos de risco para os EIE preexistentes, além dos outros diagnósticos obtidos pelo ETE, que são potenciais fatores de risco para os EIE.

Em vista disto, projetamos a presente pesquisa em indivíduos que sofreram eventos isquêmicos encefálicos recentes, objetivando tentar buscar a associação entre estes episódios e o efeito ecocardiográfico de contraste espontâneo na aorta torácica e dos outros fatores de risco relacionados. A pesquisa utilizaria um único equipamento, um único transdutor multiplanar com frequência fixa em 5 MHz, e todos os exames seriam obtidos por um único ecocardiografista. As imagens seriam gravadas em fitas de vídeo cassete e reavaliadas por um outro ecocardiografista independente, habilitado e igualmente experiente no método, mas não conhecedor dos demais dados clínicos. Os ganhos de aquisição de imagens seriam otimizados para a observação do fenômeno. Além disso, seria testada a associação entre os diversos

fatores de risco para os EIE, tanto clínicos quanto diagnósticos ecocardiográficos, e a presença de efeito de contraste espontâneo na aorta.

2. HIPÓTESES

2. HIPÓTESES

- 1) O efeito ecocardiográfico de contraste espontâneo na aorta está associado de forma independente aos eventos isquêmicos encefálicos.
- 2) Os fatores de risco comprovado para os eventos isquêmicos encefálicos (Idade ≥ 60 anos, história de hipertensão arterial sistêmica, história de diabetes melito, história de tabagismo, história de dislipidemia e fibrilação atrial) estão associados independentemente aos eventos isquêmicos encefálicos.
- 3) Os diagnósticos obtidos pelo ETE que são potencialmente fatores de risco para EIE (efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, placas complexas da aorta e excrescências de Lambl) estão associados de maneira independente aos eventos isquêmicos encefálicos.
- 4) Existe associação independente entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os fatores de risco comprovados para os eventos isquêmicos encefálicos (Idade ≥ 60 anos, história de hipertensão arterial sistêmica, de diabetes melito, de tabagismo, de dislipidemia e fibrilação atrial).
- 5) Existe associação independente entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e outros diagnósticos obtidos através do ETE e que são fatores potenciais de risco para os eventos isquêmicos encefálicos.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Avaliar a existência de associação independente entre a presença do efeito de contraste espontâneo na aorta e os eventos isquêmicos encefálicos recentes (30 ou menos dias).

Avaliar a existência, em nossa série, de associação independente entre fatores comprovadamente de risco (idade ≥ 60 anos, história de hipertensão arterial sistêmica, história de diabetes melito, história de tabagismo e história de dislipidemia e fibrilação atrial) e os eventos isquêmicos encefálicos recentes.

Avaliar a existência de associação independente entre os diagnósticos obtidos pelo ecocardiograma transesofágico (efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, placas complexas aórticas e excrescências de Lambl), que são potenciais fatores de risco, e os eventos isquêmicos encefálicos recentes.

Avaliar se existe ou não associação independente entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os fatores comprovadamente de risco dos eventos isquêmicos encefálicos (idade ≥ 60 anos, história de hipertensão arterial sistêmica, história de diabetes melito, história de tabagismo e história de dislipidemia e fibrilação atrial).

Avaliar a existência de associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os diagnósticos obtidos através do ecocardiograma transesofágico (efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, placas complexas aórticas e excrescências de Lambl), que são potenciais fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Realizou-se um estudo de caso-controle, no qual os casos constaram de 224 indivíduos com um diagnóstico recente de um evento isquêmico encefálico e os controles de 85 indivíduos, ambos os grupos consecutivos, encaminhados para a realização de ETE por diversas doenças cardíacas presentes/suspeitas (sem história prévia de embolização sistêmica).

Em um segundo momento, foi feita uma análise que partiu de uma outra abordagem. Considerou-se, assim, a associação de efeito de contraste espontâneo na aorta e os outros fatores de risco potenciais para eventos isquêmicos encefálicos, tanto clínicos como diagnósticos obtidos pelo ETE.

4.2 Considerações éticas a respeito do projeto

O presente projeto atendeu todos os requisitos éticos da Instituição, e os indivíduos participantes deste estudo foram orientados adequadamente pelo médico a respeito do teor da investigação, após o que assinaram um termo de consentimento.

4.3 Critérios de inclusão

Grupo caso: Foram incluídos os indivíduos com diagnóstico recente (menos do que 30 dias) de eventos isquêmicos encefálicos investigados no Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUC, em Porto Alegre, e que foram encaminhados para a realização de ETE, com a finalidade de detectar fonte embólica no coração e/ou na aorta torácica. Os critérios para o diagnóstico de eventos isquêmicos encefálicos adotados foram:

AVE – presença de sintomas clínicos ou sinais neurológicos focais ou globais detectados através do exame neurológico completo realizado por um médico do Serviço de Neurologia, com início súbito ou em forma de crise, apresentando a duração de pelo menos 24 horas, corroborados por alterações correspondentes a infartos na tomografia computadorizada de crânio. Um exame tomográfico normal nas primeiras horas do acidente vascular encefálico não excluiu seu diagnóstico. O mesmo método foi empregado para excluir o hemorrágico..

AIT – Os mesmos critérios utilizados para o diagnóstico de acidente vascular encefálico, exceção feita ao desaparecimento das manifestações clínicas nas primeiras 24 horas.

Grupo controle: O grupo controle foi composto de indivíduos consecutivos estudados pelo ETE para esclarecimento diagnóstico de diversas doenças cardíacas, tais como fibrilação atrial aguda ou crônica e valvulopatias diversas, ou de uma suspeita: de endocardite infecciosa, de complicações da endocardite infecciosa, de dissecção da aorta, de aneurisma de aorta, de mixoma, de disfunção de próteses valvulares; além de cardiopatias congênitas em adultos. Os integrantes deste grupo não apresentavam história prévia compatível com embolização arterial sistêmica e/ou encefálica.

4.4 Critérios de exclusão

Grupo caso e grupo controle

- Diâmetro da aorta torácica descendente maior que 4 cm;
- Dissecção da aorta torácica comprovada;
- Fração de encurtamento, obtida pelo ecocardiograma modo M, menor do que 25 % ou, nos casos de disfunção sistólica segmentar, fração de ejeção (obtida pelo ecocardiograma bidimensional através do método de Simpson) menor do que 40 %;
- Discordância definitiva sobre o diagnóstico de efeito de contraste espontâneo entre os dois ecocardiografistas;

- Não concordância em participar do estudo e não assinatura de um termo de consentimento.

Grupo controle

- História prévia de evento isquêmico sistêmico e/ou encefálico.

4.5 Técnicas

Após a preparação para o exame, o paciente ou um familiar mais próximo respondeu a um questionário sobre suas condições de saúde atuais e sobre fatores de risco para eventos isquêmicos encefálicos. Após a preparação, foi realizado o exame transtorácico sumário para a obtenção das medidas ecocardiográficas. A fração de encurtamento foi obtida pelo ecocardiograma modo M orientado pela imagem bidimensional, conforme técnica previamente descrita⁸⁰ e, nos casos de disfunção sistólica segmentar, foi obtida a fração de ejeção através do método de Simpson⁸¹.

O ETE foi realizado pelo mesmo examinador com experiência em ecocardiografia transesofágica. Além disso, a equipe era constituída por um (a) enfermeiro (a) e um (a) auxiliar de enfermagem. Os pacientes foram sedados antes da entubação esofágica com Midasolam™, em uma dose que variou entre 2 e 15 mg IV.

Os exames foram realizados com o equipamento XP10 da Acuson-USA, utilizando-se um transdutor esofágico multiplanar com uma frequência de 5 MHz. As imagens da aorta e do coração foram obtidas em múltiplos planos. Para o diagnóstico de forame oval patente, foi realizada injeção (ões) de solução salina aerada em uma veia periférica dos pacientes do grupo caso.

Os exames foram gravados em fitas de videocassete e foram analisados por um segundo ecocardiografista igualmente treinado no método. O segundo observador desconhecia o diagnóstico do examinador. Nos casos em que houve divergência com relação

à presença ou ausência de efeito de contraste espontâneo, foi tentada a obtenção de um consenso. Quando este não foi alcançado, o paciente foi excluído do estudo.

O diagnóstico de efeito de contraste espontâneo na aorta foi estabelecido quando se observou uma imagem ecodensa, semelhante a uma névoa, que apresentava oscilação fásica relacionada ao ciclo cardíaco. Por uma decisão de consenso, definiu-se que, se fosse artefato de fundo, não apresentaria movimentação fásica com o ciclo cardíaco.

4.6 Análise Estatística

Foram obtidas, inicialmente, estatísticas descritivas para todas as variáveis estudadas, incluindo média e desvio padrão para os dados quantitativos e percentuais para os categóricos.

A avaliação da associação entre EIE e os fatores de risco em estudo foi conduzida através de tabelas de contingências, obtendo-se estimativas de risco relativo através da razão de chances (RC) com seus respectivos intervalos de confiança (IC): 95% para as análises bivariadas e 90% para as análises multivariadas. A significância estatística das associações foi determinada através dos testes de Qui-quadrado e exato de Fisher, quando necessário.

Para controlar os efeitos de confusão, foi elaborado um modelo de análise multivariada através da técnica de regressão logística. Com exceção da presença de forame oval patente, as variáveis consideradas de maior relevância foram incluídas no modelo matemático, independentemente da significância atingida na análise bivariada. O forame oval patente não foi incluído porque seu diagnóstico foi realizado, na maioria das vezes, pela injeção de solução salina aerada, a qual não foi feita rotineiramente nos pacientes do grupo controle.

Técnicas semelhantes foram executadas na avaliação da associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os outros diversos fatores considerados neste estudo.

Os níveis de significância estatística aceitos foram $\alpha = 0,05$ para as análises bivariadas e $\alpha = 0,1$ para as análises multivariadas.

Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 6.0 for Windows.

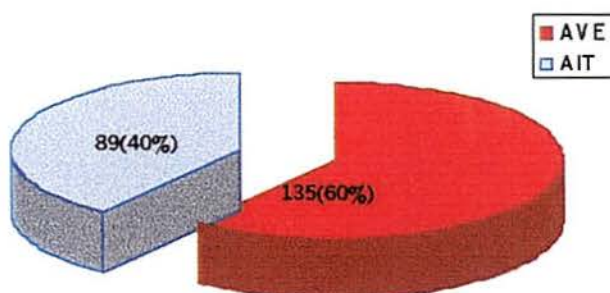
5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Características da amostra

De um total de 355 indivíduos que realizaram ETE no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS, no período de novembro de 1997 a maio de 1999, 309 foram incluídos no estudo. Destes, 224 fizeram parte do grupo caso, sendo que 135 (60%) por terem apresentado AVE recente e 89 (40%) por AIT recente (s) (figura 7).

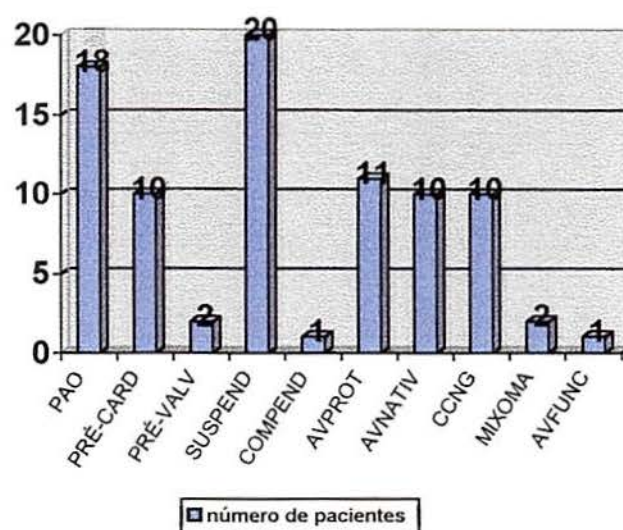
**Figura 7: Tipos de eventos isquêmicos encefálicos
dos indivíduos do grupo caso**



AVE = acidentes vasculares encefálicos; AIT = ataques isquêmicos encefálicos.

Os 85 pacientes que integraram o grupo controle realizaram o exame para avaliação/suspeita de doença cardiovascular (Figura 8) e não possuíam história de eventos isquêmicos sistêmicos ou encefálicos prévios.

Figura 8: Motivos pelos quais foi realizado o ETE no grupo controle



PAO = patologia da aorta; PRÉ-CARD = pré cardioversão; PRÉ-VAL = pré-valvuloplastia; SUSPEND = suspeita de endocardite; COMPEND = complicações de endocardite; AVPROT = avaliação de próteses valvares; AVNATIV = avaliação de válvulas nativas; CCNG = cardiopatias congênitas; MIXOMA = mixoma; AVFUNC = avaliação funcional.

A figura 8 refere-se à frequência dos motivos pelos quais o ETE foi solicitado para o grupo controle. Destes, dezoito pacientes realizaram o exame por suspeita de doença da aorta torácica, dez para afastar trombos pré-cardioversão, dois pré-valvuloplastia mitral, vinte por suspeita de endocardite, um para afastar complicações decorrentes de endocardite, onze para avaliação de próteses valvares, dez para avaliação de válvulas nativas, dez para elucidação de cardiopatia congênita no adulto, dois por suspeita de mixoma e um para avaliação funcional por janela acústica transtorácica inadequada.

Os motivos pelos quais 46 pacientes foram excluídos do estudo são mostrados na tabela 2.

Tabela 2: Motivos de exclusão do estudo

<i>Motivo</i>	<i>f</i>
Miocardiolpatia Dilatada	21
Discordância Diagnóstica	5
Tromboembolismo Sistêmico Prévio	13
Ectasia da Aorta Descendente ou Transversa	7

A idade variou de 15 a 85 anos, com uma média de $62,0 \pm 13,0$ no grupo caso e $53,1 \pm 18,1$ no grupo controle. Um total de 170 indivíduos era do sexo masculino.

A tabela 3 refere-se à ocorrência de efeito de contraste espontâneo na aorta torácica nos dois grupos, bem como à frequência dos fatores de risco conhecidos para os EIE.

Tabela 3: Ocorrência de efeito de contraste espontâneo na aorta e de fatores de risco conhecidos para eventos isquêmicos encefálicos

	<i>Grupo Caso</i>		<i>Grupo Controle</i>	
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
ECEAO	118	52,7	24	28,2
Idade ≥ 60 anos	138	63,9	34	41,0
HAS	151	67,4	30	35,3
Tabagismo	65	29,0	17	20,0
DM	47	21,0	7	8,2
Dislipidemia	70	31,3	12	14,1
Fibrilação Atrial	18	8,0	16	18,8
IAM Prévio	8	3,6	3	3,5

ECEAO = efeito de contraste espontâneo na aorta torácica; ≥ 60 anos = idade igual ou superior a 60 anos; HAS = história de hipertensão arterial sistêmica; DM = história de diabetes melito; IAM prévio = história de infarto agudo do miocárdio prévio recente (menos de 90 dias).

Já a Tabela 4 refere-se à ocorrência de achados ao ETE que estão potencialmente relacionados aos EIE.

Tabela 4: Ocorrência de diagnósticos ecocardiográficos potencialmente associados aos eventos isquêmicos encefálicos

	<i>Grupo Caso</i>		<i>Grupo Controle</i>	
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
PCAO	68	30,4	10	11,8
PDP	52	23,2	12	14,1
Vegetação	0	0	3	3,5
Mixoma	1	0,4	1	1,2
ANESIA	7	3,1	1	1,2
EXCVALV	74	33,0	6	7,1
FOSH	56	25,0	5	5,9
TromboAE	11	4,9	1	1,2
ECEAE	28	12,5	13	15,3

PCAO = placas complexas aórticas; PDP = placas discretas proximais na aorta; ANESIA = aneurisma do septo interatrial; FOSH = forame oval patente com *shunt* D-E; Trombo AE = trombo no átrio esquerdo; ECEAE = efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo.

5.2 Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os eventos isquêmicos encefálicos recentes

5.2.1 Análise bivariada

A tabela 5 apresenta os resultados de uma análise bivariada para buscar determinar a associação entre os EIE e os diversos fatores de risco em potencial, além do efeito de contraste espontâneo na aorta. Como se pode observar, o efeito de contraste espontâneo na aorta apresentou associação com os eventos isquêmicos encefálicos (RC = 2,83).

Tabela 5: Análise bivariada para determinar a associação entre os eventos isquêmicos encefálicos e vários fatores de risco em potencial para os eventos isquêmicos encefálicos, além do efeito de contraste espontâneo na aorta

<i>Fator</i>	<i>Grupo Caso</i>		<i>Grupo Controle</i>		<i>RC</i>	<i>IC95%</i>	<i>P</i>
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>			
ECEAo	118	52,7	24	28,2	2,83	1,65 - 4,46	<0,001
≥ 60 anos	138	63,9	34	41,0	2,54	1,52 - 4,28	<0,001
HAS	151	67,4	30	35,3	3,79	2,24 - 6,41	<0,001
Tabagismo	65	29,0	17	20,0	1,63	0,98 - 2,99	0,109
DM	47	21,0	7	8,2	2,96	1,28 - 6,84	0,008
Dislipidemia	70	31,3	12	14,1	2,77	1,41 - 5,41	0,002
Fibrilação atrial	18	8,0	16	18,8	0,38	0,18 - 0,78	0,007
IAM prévio	8	3,6	3	3,5	1,01	0,26 - 3,91	0,986
PCAO	68	30,4	10	11,8	3,27	1,59 - 6,71	<0,001
PDP	52	23,2	12	14,1	1,84	0,93 - 3,65	0,078
Vegetação	0	0	3	3,5	-	-	0,020
Mixoma	1	0,4	1	1,2	0,38	0,023 - 6,09	0,475
ANESIA	7	3,1	1	1,2	2,71	0,33 - 22,35	0,335
FOSH	56	25,0	5	5,9	5,33	2,06 - 13,83	<0,001
TromboAE	11	4,9	1	1,2	4,34	0,55 - 34,12	0,129
ECEAE	28	12,5	13	15,3	0,79	0,38 - 1,16	0,518
EXVALV	74	33,0	6	7,1	6,50	2,71 - 15,59	<0,001

ECEAO = efeito de contraste espontâneo na aorta; ≥ 60 anos = idade igual ou superior a 60 anos; HAS = história de hipertensão arterial sistêmica; DM = história de diabetes melito; IAM prévio recente = infarto do miocárdio prévio recente (menos de 30 dias); PCAO = placas complexas aórticas; PDP = placas discretas proximais na aorta; ANESIA = aneurisma do septo interatrial; FOSH = forame oval patente com *shunt* D-E; Trombo AE = trombo no átrio esquerdo; ECEAE = efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo; EXVALV = excrescências de Lambl na válvula mitral e/ou aórtica.

5.2.2. Análise multivariada

Após o controle para os potenciais fatores de confusão entre os diversos fatores estudados e o desfecho (Tabela 6), observou-se que o efeito de contraste espontâneo na aorta

permaneceu associado, agora de forma independente, aos eventos isquêmicos encefálicos recentes ($RC = 2,05$, $IC\ 90\%$, $1,10 - 3,85$, $P = 0,060$).

Tabela 6: Ilustra a análise multivariada que demonstra a associação independente de fatores de risco e os eventos isquêmicos encefálicos

<i>Fator</i>	<i>RC</i>	<i>IC 90%</i>	<i>P</i>
ECEAO	2,05	1,10 – 3,85	0,060
≥ 60 anos	1,43	0,80 – 2,54	0,309
HAS	2,68	1,61 – 4,44	0,001
Tabagismo	1,70	0,32 – 3,13	0,152
DM	1,52	0,67 – 3,45	0,399
Dislipidemia	1,27	0,66 – 2,45	0,543
Fibrilação Atrial	0,25	0,09 – 0,70	0,025
PCAO	2,92	1,34 – 6,67	0,024
ECEAE	0,79	0,30 – 2,05	0,678
EXVALV	6,93	3,18 – 15,12	<0,001

ECEAO = efeito de contraste espontâneo na aorta; ≥ 60 anos = idade igual ou superior a 60 anos; HAS = história de hipertensão arterial sistêmica; DM = história de diabetes melito; PCAO = placas complexas aórticas; ECEAE = efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, EXVALV = excrescências de Lambl na válvula aórtica e/ou mitral.

5.3 Associação entre os fatores de risco existentes e os eventos isquêmicos encefálicos recentes

5.3.1 Análise bivariada

Vários fatores de risco presentes foram testados mostrando associação com os EIE (Tabela 5), com a história de hipertensão arterial sistêmica ($RC = 3,79$), bem como com a de diabetes melito ($RC = 2,96$), de dislipidemia ($RC = 2,77$) e com a idade ≥ 60 anos ($RC = 2,54$).

5.3.2 *Análise multivariada*

A análise multivariada mostrou que a história de hipertensão arterial sistêmica foi o único fator ($RC = 2,68$) associado de forma independente com os eventos isquêmicos encefálicos (Tabela 6).

5.4 Associação entre achados ecocardiográficos que são potenciais fatores de risco e eventos isquêmicos encefálicos recentes

5.4.1 *Análise bivariada*

Vários achados ecocardiográficos mostraram associação com os EIE recentes, sendo que os de maior destaque foram as excrescências de Lambl ($RC = 6,50$), o forame oval patente ($RC = 5,33$), o (s) trombo (s) no átrio esquerdo ($RC = 4,34$), as placas complexas aórticas ($RC = 3,27$) e os aneurismas do septo interatrial ($RC = 2,71$). Dentre estes, os aneurismas do septo interatrial e o (s) trombo (s) no átrio esquerdo, mesmo com razões de chance elevadas, não apresentaram significância estatística, de forma que não se pode descartar uma ausência de associação com os EIE. Quanto aos demais fatores, a razão de chance foi inferior a 2,50.

5.4.2 *Análise Multivariada*

5.5 Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e a presença de outros fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos recentes

5.5.1 *Análise bivariada*

A tabela 7 apresenta os resultados de uma análise bivariada que testa a associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os outros fatores potenciais de risco para os EIE. Os fatores de maior destaque foram: idade ≥ 60 anos ($RC = 5,32$), fibrilação atrial ($RC = 4,8$), e história de diabetes melito ($RC = 3,84$), de hipertensão arterial sistêmica ($RC = 2,39$) e

de dislipidemia (RC = 2,00). Em todos houve significância estatística entre todos esses fatores de risco e os EIE recentes.

Tabela 7: Refere-se à análise bivariada entre o grupo de pacientes que tinham efeito de contraste espontâneo na aorta e os que não o apresentavam, considerando-se os seguintes fatores de risco: idade ≥ 60 anos, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes melito, dislipidemia, fibrilação atrial, placas complexas proximais, excrescências de Lambl na válvula aórtica e/ou mitral e efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo.

<i>Fator</i>	<i>Grupo c/ECEAO</i>		<i>Grupo s/ECEAO</i>		<i>RC</i>	<i>IC95%</i>	<i>P</i>
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>			
Idade ≥ 60 anos	107	78,1	65	40,1	5,32	3,19 – 8,89	<0,001
HAS	99	69,7	82	49,1	2,39	1,49 – 3,82	<0,001
Tabagismo	44	31,0	38	22,8	1,52	0,92 – 2,53	0,102
DM	39	27,5	15	9,0	3,84	2,01 – 7,32	<0,001
Dislipidemia	48	33,8	34	20,4	2,00	1,20 – 3,34	0,008
Fibrilação atrial	26	18,3	8	4,8	4,45	1,95 – 10,19	<0,001
ECEAE	33	23,2	8	4,8	6,02	2,68 – 13,53	<0,001
PCAO	47	33,1	31	18,6	2,17	1,29 – 3,66	<0,003
EXVALV	46	32,4	34	20,4	1,87	1,12 – 3,14	0,016

≥ 60 anos = idade igual ou superior a 60 anos; HAS = história de hipertensão arterial sistêmica; DM = história de diabetes melito; ECEAE = efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo; PCAO = placas complexas aórticas; EXVALV = excrescências de Lambl na válvula mitral e/ou aórtica.

5.5.2 Análise Multivariada

Afim de controlar os possíveis fatores de confusão, foi criado um modelo multivariado através da regressão logística para identificar quais os potenciais fatores de risco para os EIE recentes que estavam independentemente associados ao efeito de contraste espontâneo na aorta (Tabela 8). Os fatores mais intensamente associados foram: a idade ≥ 60 anos (RC = 5,43), a fibrilação atrial (RC = 3,51), o tabagismo (RC = 2,33) e a história de diabetes melito (RC = 1,85), de dislipidemia (RC = 1,75) e de hipertensão arterial sistêmica (RC=1,67).

Tabela 8: Refere-se à análise multivariada entre o grupo de pacientes que tinham efeito de contraste espontâneo na aorta e os que não o apresentavam, considerando-se os fatores de risco: idade \geq a 60 anos, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes melito, dislipidemia, fibrilação atrial, placas complexas de aorta proximal, excrescências de Lambl na válvula aórtica e/ou mitral e o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo.

<i>Fator</i>	<i>RC</i>	<i>IC 90%</i>	<i>P</i>
Idade \geq 60 anos	5,43	3,23 – 9,13	<0,001
HAS	1,67	1,04 – 2,69	0,074
Tabagismo	2,33	1,33 – 3,96	0,009
Diabete	1,85	0,99 – 3,47	0,106
Dislipidemia	1,75	1,04 – 2,96	0,078
Fibrilação atrial	3,51	1,33 – 9,28	0,034
ECEAE	4,41	1,79 – 10,83	0,007
PCAO	0,70	0,40 – 1,23	0,303
EXVALV	2,06	1,23 – 3,47	0,022

Idade \geq 60 anos = idade igual ou superior a 60 anos; HAS = história de hipertensão arterial sistêmica; ECEAE = efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo; PCAO = placas complexas aórticas; EXVALV = excrescências de Lambl na válvula mitral e/ou aórtica.

5.6 Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e diagnósticos obtidos pelo ETE que são potenciais fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos

5.6.1. Análise bivariada

Todos os achados ecocardiográficos testados – que são fatores de risco potencial para os EIE – mostraram associação com o efeito de contraste espontâneo na aorta (Tabela 7), com as seguintes razões de chance: efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo (RC = 6,02), placas complexas aórticas (RC = 2,17) e EXVALV (RC = 1,87) Houve significância estatística entre todos esses fatores.

5.6.2. *Análise multivariada*

Na análise multivariada (Tabela 8), permaneceram associados de forma independente ao efeito de contraste espontâneo na aorta, o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo ($RC = 4,41$) e as excrescências de Lambl ($RC = 2.06$).

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1 Características da amostra

6.1.1 Constituição dos grupos

Entre novembro de 1997 e maio de 1999, foram realizados 355 ecocardiogramas trans-esofágicos em 355 indivíduos no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS e, entre estes, 309 pacientes foram incluídos na presente pesquisa. O grupo caso foi composto de 224 pacientes que apresentaram história recente (menos de 30 dias) de evento (s) isquêmico (s) encefálico (s), sendo 135 de acidentes vascular encefálico e 89 de ataques isquêmicos transitórios. O grupo controle foi composto de 85 pacientes que realizaram ecos trans-esofágicos por outros motivos que não um evento isquêmico encefálico. Quarenta e seis pacientes foram excluídos do presente estudo por apresentarem um ou mais critérios de exclusão (Tabela 2). Ressalte-se que 21 pacientes apresentavam o diagnóstico de miocardiopatia dilatada, e destes, 13 indivíduos – que pertenceriam ao grupo controle –, tinham história de tromboembolismo sistêmico e/ou encefálico, sendo que 9 destes eram portadores de fibrilação atrial, 7 apresentavam um diâmetro da aorta transversa e/ou descendente \geq a 4 cm, e em cinco casos houve discordância diagnóstica entre o examinador e o leitor independente, não sendo atingido um consenso.

Os motivos pelos quais os fatores de exclusão foram eleitos parecem-nos bastante razoáveis. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo nos pacientes portadores de miocardiopatia dilatada (expressa por uma fração de encurtamento obtida pelo ecocardiograma modo M menor do que 25 %, ou fração de ejeção obtida pelo método de Simpson biplanar menor do que 40 %) pode propiciar um fluxo lento na aorta torácica,

favorecendo o aparecimento do efeito de contraste espontâneo. Por este mesmo motivo, foram excluídos os indivíduos portadores de ectasia da aorta transversa e descendente.

Também a história de tromboembolismo sistêmico prévio poderia aumentar ainda mais os fatores potencialmente predisponentes de embolização no grupo controle, o qual é composto de indivíduos portadores de diversas cardiopatias (Figura 2), que sabidamente estão associadas ao maior risco de tromboembolismo. Este aumento de risco nos integrantes do grupo controle é certamente maior do que na população geral, o que vem a reforçar a significância e a translação para a prática clínica dos achados do presente estudo.

6.1.2 Variabilidade inter-observador

Cinco indivíduos foram excluídos por haver discordância diagnóstica entre o examinador e o leitor independente. O efeito de contraste espontâneo é uma imagem ecocardiográfica que é observada na dependência dos ganhos do equipamento e da frequência do transdutor utilizados ⁶⁰.

Foram utilizados ganhos adequados para uma boa visualização das paredes da aorta e das placas, sem obter artefatos de fundo. Embora o transdutor utilizado possuísse três frequências (3,5 MHz, 5 MHz e 7 MHz), empregamos somente a frequência de 5MHz. Os transdutores com mais de 5 MHz possuem maior sensibilidade para a detecção de efeito de contraste espontâneo, que pode ser observado em condições hemodinâmicas normais, mesmo em estudos transtorácicos. O fato de que todos os exames foram realizados pelo mesmo ecocardiografista, com ganhos mais uniformes e com frequência fixa em 5 MHz foram, ao nosso ver, foram os motivos para o número insignificante de discordâncias de diagnóstico do efeito de contraste espontâneo.

6.1.3 Considerações sobre o grupo caso e sobre o grupo controle de indivíduos

O Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas de PUCRS é um Serviço deste Hospital Universitário com uma intensa atividade de pesquisa e grande expressão, o que seria a explicação para o grupo caso ter sido duas vezes e meia mais numeroso do que o grupo controle, no presente estudo. Pelo fato de o Programa Neurovascular do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS receber pacientes encaminhados de todas as regiões do Estado do Rio Grande do Sul e de outros estados vizinhos, e de o ecocardiograma transesofágico fazer parte da investigação destes pacientes, o elevado número de exames realizados para a investigação de fonte emboligênica intracardíaca e/ou na aorta torácica foi muito expressivo na presente amostra.

O grupo controle foi constituído por cardiopatas/indivíduos com suspeita de cardiopatia (Figura 2) não voluntários. Este fato tende a agregar no grupo indivíduos com doenças tais como as observadas: estenose mitral, cardiopatia isquêmica, fibrilação atrial e endocardite infecciosa, as quais podem estar associadas a fluxos estagnantes e a EIE. A constituição deste grupo controle deve-se ao fato de o ecocardiograma transesofágico ser um método invasivo de investigação que, embora tenha sido classificado como de risco mínimo, é capaz de provocar desconforto, daí não ter sido realizado em voluntários sadios. Por outro lado, se ele fosse um grupo de voluntários normais, teria sido difícil ou quase impossível testarmos a primeira hipótese da pesquisa.

Um outro aspecto dos nossos achados que merece ser comentado é a idade mais elevada do grupo caso, o mesmo ocorrendo com as maiores prevalências dos fatores seguintes, alguns deles podendo estar relacionados à idade: história de hipertensão arterial sistêmica, de diabetes melito, de dislipidemia e de tabagismo. Esses fatores podem ter influído a favor da nossa primeira hipótese, realçando a importância de um adequado tratamento estatístico com modelos multivariados.

6.1.4 Escolha dos fatores de risco para o presente estudo

Foram escolhidos e analisados os fatores de risco: idade \geq a 60 anos, história de hipertensão arterial sistêmica, de tabagismo atual, de diabetes melito, de dislipidemia e fibrilação atrial no momento da realização do ecocardiograma transesofágico. Outros fatores de risco conhecidos, como história de ingestão abusiva de álcool, uso de anticoncepcionais hormonais, doença carotídea aterosclerótica, leucocitose, aumento do fibrinogênio sérico, hiperhomocisteinemia não foram considerados, porque a obtenção dos dados (ex.: ingestão abusiva de álcool) é bastante difícil e porque o número excessivo de variáveis dificultaria o tratamento estatístico em modelos multivariados.

A história de infarto agudo do miocárdio recente não foi computada nos modelos estatísticos, devido ao número insignificante de casos nos dois grupos. A insuficiência cardíaca também não foi testada, porque a presença de disfunção sistólica significativa foi um dos nossos critérios de exclusão. Já a presença de doença carotídea não foi testada pela dificuldade de localizarmos os exames realizados, pois são realizados por um outro Serviço (o de Radiologia), o que resultaria em exclusão de um número muito grande de pacientes. Além disso, os pacientes pertencentes ao grupo controle, em sua maioria, não realizaram ecografia carotídea. No entanto, está em andamento, em nosso serviço, uma pesquisa cujo objetivo é testar a hipótese da associação do efeito de contraste espontâneo na aorta com a doença carotídea assintomática.

6.1.5 Da escolha de potenciais fontes emboligênicas detectadas ao ecocardiograma transesofágico

É sabido que as massas intracavitárias (como tumores, vegetações e trombos) e as placas complexas na aorta torácica proximal à emergência da artéria subclávia são fontes diretas de êmbolos, estando associadas a eventos isquêmicos encefálicos¹⁷⁻²¹. Salientamos,

porém, que a frequência de vegetações e de mixoma atrial foi inexpressiva, tanto no grupo caso como no controle (Tabela 2), motivo pelo qual não foram separadamente estudados, tanto pela análise bivariada quanto pela multivariada.

Quanto à presença de trombo (s) no átrio esquerdo, esta foi diminuta (11 vs. 1), com RC = 4,34, IC 95 % de 0,55 a 34,12 e P = 0,129 (NS), sendo, por isso, excluída da análise multivariada.

Entre os diagnósticos ao ecocardiograma transesofágico que são possíveis fontes emboligênicas, o forame oval patente não foi incluído na análise porque, como já vimos, em grande parte dos exames dos pacientes do grupo controle não foi realizada a pesquisa de *shunt* com solução salina aerada.

O prolapso de válvula mitral e a degeneração fibrocálcica mitro-aórtica, com calcificação principalmente dos folhetos da válvula aórtica e do anel da válvula mitral, são diagnósticos mais comumente feitos ao ecocardiograma transtorácico do que ao transesofágico, por isso não foram incluídos como fatores na análise.

Na análise bivariada foram incluídas as placas proximais mais discretas e as excrescências de Lambl, sendo que estas permaneceram como fatores na análise multivariada.

6.1.6 Da ocorrência de fatores de risco conhecidos nos grupos caso e controle

A tabela 3 demonstra a ocorrência dos fatores de risco nos nossos dois grupos: idade \geq 60 anos, história de hipertensão arterial sistêmica, de tabagismo, de diabetes melito, de dislipidemia, e história recente de IAM (nos últimos 90 dias), bem com a presença de fibrilação atrial durante o exame. A prevalência da maior parte dos fatores de risco foi igual – ou superior – no grupo caso, embora a da fibrilação atrial tenha sido a grande exceção na presente série (18,8 % no grupo controle e 8,0 % no grupo caso), pelos motivos já apontados anteriormente.

6.1.7 Ocorrência de efeito de contraste espontâneo na aorta e de outros diagnósticos ecocardiográficos potencialmente associados aos eventos isquêmicos encefálicos

A prevalência de efeito de contraste espontâneo na aorta e de outras fontes emboligênicas potenciais, como placas discretas e complexas na aorta, os aneurismas do septo interatrial, as excrescências de Lambl, o forame oval patente e o (s) trombo (s) no átrio esquerdo foi maior no grupo EIE. No entanto, a prevalência de mixoma, vegetações e efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo foi maior no grupo controle, porque o grupo controle foi constituído por cardiopatas/com suspeita de cardiopatia. É importante salientar, no entanto, que a pesquisa do forame oval patente foi realizada com técnicas diferentes nos dois grupos. Sempre que um paciente do grupo caso realizou o ecocardiograma transesofágico, foi feita a pesquisa de um *shunt* direito-esquerdo, com a injeção de solução salina aerada, o que não ocorreu na maioria dos indivíduos do grupo controle. A injeção de solução salina aerada aumenta significativamente a sensibilidade do método para o diagnóstico de forame oval patente ⁴⁰⁻⁴³. Este fato comprometeu definitivamente a comparação das prevalências de forame oval patente entre os grupos.

6.2 Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os eventos isquêmicos encefálicos

O efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo em pacientes portadores de fibrilação atrial está associado ao maior risco de tromboembolismo ¹²⁻¹⁵, existindo algumas evidências de que o efeito de contraste espontâneo na aorta está associado à doença aterosclerótica coronariana e aos eventos isquêmicos encefálicos ^{62,75,79}.

Stenberg et al. ⁷⁵ estudaram prospectivamente uma coorte composta de 118 indivíduos que se submeteram consecutivamente ao ETE em um período de colheita de 20,4 meses,

encontrando em 21 % deles o efeito de contraste espontâneo da aorta torácica. A presença de efeito de contraste espontâneo na aorta foi um fator de predição independente do infarto do miocárdio e da morte de origem cardíaca, mesmo sendo controlados outros fatores como a idade, fração de ejeção < 50 %, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dimensão aórtica, presença de placas ateromatosas na aorta e efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo.

Finkelhor et al.⁷⁹ estudaram retrospectivamente 343 pacientes que realizaram um ETE e que não tiveram estabelecido o diagnóstico de dissecção aórtica e/ou aneurisma da aorta. A prevalência de efeito de contraste espontâneo foi de 19 % e associou-se significativamente à idade avançada, ao sexo masculino, às aortas mais calibrosas e à ateromatose aórtica complexa. Entre os 119 pacientes referidos para o exame com história prévia de eventos embólicos, a prevalência de efeito de contraste espontâneo foi de 28,6 %. Em contrapartida, entre os 224 pacientes examinados por motivo diverso do que pesquisa de um fenômeno embólico, apenas 13,8 % possuíam efeito de contraste espontâneo na aorta. Esta diferença foi significativa ($p < 0,001$).

Estes achados permaneceram também estatisticamente significantes mesmo quando o efeito de contraste espontâneo na aorta foi a única anormalidade ecocardiográfica encontrada, ou quando outros achados ecocardiográficos potencialmente relacionados a eventos embólicos foram incluídos em uma análise multivariada. Os autores concluíram que o efeito de contraste espontâneo na aorta, detectado ao ecocardiograma transesofágico, está associado a uma alta prevalência de eventos embólicos. No entanto, a pesquisa de Finkelhor et al.⁷⁹ apresenta uma série de limitações, algumas delas já comentadas.

Em nossa série, o efeito de contraste espontâneo na aorta teve uma prevalência elevada, tanto no grupo EIE quanto no controle (52,7 % vs. 28,2 %), e, na análise bivariada (Tabela 5), foi demonstrada uma associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e

os eventos isquêmicos encefálicos (RC = 2,83, IC 95 % 1,65 - 4,46, $P < 0,001$). A análise multivariada mostrou também que a associação é independente (RC = 2,05, IC 90 % 1,10 - 3,86, $P = 0,06$) (Tabela 5).

É muito provável que, se o grupo controle fosse constituído de voluntários pareados, a prevalência do efeito de contraste espontâneo na aorta seria bem menor e a associação bem mais intensa. Um exemplo disso é a análise da fibrilação atrial. Se estudarmos a tabela 8, veremos que a fibrilação atrial apresentou uma forte associação com o efeito de contraste espontâneo na aorta (RC = 3,51). Ora, a fibrilação atrial é uma das principais indicações de ETE, tanto para estratificação de risco em pacientes crônicos quanto como elemento adjunto à pré-cardioversão, e esteve presente em 18,8 % dos indivíduos do grupo controle (Tabela 3), bem mais prevalente do que os 8,0 % do grupo caso. Este fato teve uma influência importante e operou contra a comprovação da nossa hipótese.

Embora a presença de efeito de contraste espontâneo seja atribuída ao fenômeno de *rouleau*, observado em fluxos estagnantes devido à agregação eritrocítica, outros fatores, como o anticorpo anticardiolipina, a elevação da velocidade de sedimentação globular, o aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio, bem como da viscosidade plasmática, estão relacionados ao fenômeno. Estes fatos explicam a sua presença na ausência de fluxos estagnantes.

Em nosso estudo, foram excluídos os pacientes que apresentavam doenças que gerassem fluxos inequivocamente estagnantes na aorta torácica, tais como a disfunção sistólica significativa do ventrículo esquerdo, a dissecção aórtica e o aneurisma de aorta. É provável, no entanto, que estes outros fatores envolvidos na agregação eritrocítica (conhecidos ou não) sejam os principais responsáveis pelo aparecimento do efeito de contraste espontâneo na aorta no grupo caso. Em contrapartida, o aumento do fibrinogênio plasmático, o aumento da viscosidade sanguínea e a elevação da velocidade de sedimentação

globular são fatores associados às cardiopatias e às doenças vasculares encefálicas^{69-74,82-87}, e suas presenças concomitantes poderiam vir a explicar a associação do efeito de contraste espontâneo na aorta e os EIE, mesmo na ausência de fluxos estagnantes.

6.3. Associação entre os fatores de risco conhecidos e os eventos isquêmicos encefálicos

6.3.1 Idade ≥ 60 anos

A idade é o principal fator de risco não modificável. O risco sofre modificação acima do dobro a cada década após os 55 anos^{88,89}. Em nossa série, o fator idade ≥ 60 anos ocorreu em 63,9 % no grupo caso e 41,0 % no grupo controle, havendo associação com os EIE (RC = 2,54, IC 95 % 1,52 - 4,28, $P < 0,001$). Na análise multivariada, entretanto, a associação enfraqueceu e tornou-se não-significativa (RC = 1,43, IC 90 % 0,80 - 2,54, $P = 0,309$).

De acordo com a literatura, a maioria dos EIE ocorrem após os 65 anos^{1,88,89}, sendo provável que, se o ponto de corte fosse 65 anos (ou mesmo 70 anos), teríamos confirmado a associação independente.

Um outro motivo que pode explicar estes resultados é que, com o passar dos anos os fatores potencialmente associados à idade ≥ 60 anos, como a história de hipertensão arterial sistêmica e de diabete melito, as placas complexas aórticas estiveram associados de forma independente na nossa série (Figura 8) (RC = 5,43, IC 90 % 3,23 - 9,13, $P < 0,001$) com o efeito de contraste espontâneo na aorta e, como passam a ser muito prevalentes nesta faixa etária, torna-se mais difícil a comprovação de uma associação independente.

6.3.2 História de hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica é o fator de risco modificável sistêmico mais importante^{1,88-92}, e vários estudos clínicos têm demonstrado que o controle dos níveis

tensionais resulta em redução de risco ⁸⁹⁻⁹². Uma redução de 5 a 6 mmHg nos níveis de pressão diastólica determinam uma queda de 42 % no risco de AVE ² e o tratamento da hipertensão sistólica isolada em 36 % ⁹². Em nossa pesquisa, a prevalência do fator história de hipertensão arterial sistêmica, no grupo caso, foi de 67,4 % e, no grupo controle, de 35,3 %. A associação foi estabelecida (RC = 3,79, IC 95 % 2,24 - 6,41, P < 0,001) e, na análise multivariada, a associação permaneceu intensa (RC = 2,68, IC 90 % 1,61 - 4,44, P = 0,001). Os números obtidos expressam absoluta concordância com a literatura.

6.3.3 História de tabagismo

O tabagismo é um fator de risco definitivo e determinante para os eventos isquêmicos encefálicos, e estudos epidemiológicos têm demonstrado que o risco diminui entre os que param de fumar, tornando-se, após cinco anos, semelhante ao dos que nunca fumaram ^{93,94}. Em nosso estudo, a prevalência do fator história de tabagismo foi de 29 % no grupo caso e 20 % no grupo controle. Houve associação fraca e não significativa (RC = 1,63, IC 95 % 0,98 - 2,99, P = 0,109). A interpretação dos resultados da análise multivariada não foi diferente (RC = 1,7, IC 90 % 0,32 - 3,13, P = 0,152). Estes números, embora expressem uma tendência, demonstram uma fraca e não significativa associação, muito provavelmente relacionada à composição do grupo controle.

6.3.4 História de diabetes melito

O diabetes melito pode aumentar o risco de eventos isquêmicos encefálicos através de múltiplos e potencialmente sinérgicos mecanismos, que incluem aceleração da aterosclerose em grandes artérias (via lesão induzida pela glicosilação), efeitos adversos por lipoproteínas de baixa densidade e pela promoção da formação da placa através da hiperinsulinemia ^{2,95}. A prevalência da história de diabetes melito foi de 21,0 % no grupo caso e 7 % no grupo

controle. Na análise bivariada, houve associação do fator história de diabetes melito com eventos isquêmicos encefálicos (RC = 2,96, IC 95 % 1,28 - 6,84, P = 0,008), e os números coincidem com os da literatura. Já na análise multivariada, a associação enfraqueceu e tornou-se não significativa (RC = 1,52, IC 90 % 0,67 - 3,45, p = 0,399). Mais uma vez, cremos que a composição do grupo controle interferiu nos resultados.

6.3.5 História de dislipidemia

A hipercolesterolemia é um comprovado fator de risco para a doença arterial coronariana, embora seja menos reconhecido como fator para os eventos isquêmicos encefálicos. Recentes ensaios clínicos, no entanto, têm demonstrado redução da placa aterosclerótica carotídea através do emprego de estatinas⁹⁶⁻⁹⁸.

O rápido benefício da utilização das estatinas na redução da incidência dos eventos isquêmicos encefálicos sugere que, além da redução dos níveis de colesterol LDL, possa seu emprego estar associado à estabilização da placa aterosclerótica, aumentando a função endotelial e reduzindo a formação de trombo.

Foram de 31,3 % e de 14,1 % as prevalências de história de dislipidemia nos grupos caso e controle, respectivamente. A associação entre a história de dislipidemia e os eventos isquêmicos encefálicos foi confirmada (RC = 2,77, IC 95 % 1,41 - 5,41, P = 0,002) pela análise bivariada (Tabela 5). Já na análise multivariada, a associação perdeu força e não apresentou significância estatística (RC = 1,27, IC 90 % 0,66 - 2,45, P = 0,543) (Tabela.6).

6.3.6 Fibrilação atrial

A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca sustentada mais freqüente, sendo responsável por 300.000 internações anuais nos Estados Unidos. A prevalência aumenta com a idade, atingindo 9 % de pessoas acima de 60 anos.

Sua presença aumenta de 4 a 6 vezes o risco de eventos isquêmicos encefálicos

1,2,10,11,12,13,88,89

O ETE tem se mostrado um método de grande utilidade na investigação de pacientes com fibrilação atrial, tanto para estratificação de risco quanto para seleção dos candidatos para cardioversão elétrica e anticoagulação¹⁰⁻¹³.

Na Unidade de Diagnóstico em Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS, uma das principais indicações para a realização do ETE é a exclusão de trombos no átrio esquerdo em pacientes portadores de fibrilação atrial. Além disso, os pacientes portadores de fibrilação atrial com história de um ou mais eventos isquêmicos sistêmicos e/ou encefálicos foram excluídos do estudo. Ora, a prevalência da fibrilação atrial no grupo controle foi bem maior (18,8 % vs. 8 %) (Tabela 5). Este fato, ao nosso ver, foi o responsável pelos números obtidos na análise bivariada na qual a fibrilação atrial foi um fator protetor de eventos isquêmicos encefálicos (RC = 0,38, IC 95 % 0,18 - 0,78, P = 0,007). Os resultados da análise multivariada foram semelhantes (RC = 0,25, IC 90 % 0,09 - 0,70, P = 0,025).

6.4 Associação entre potenciais fontes emboligênicas diagnosticadas pelo ETE e os eventos isquêmicos encefálicos

6.4.1 Placas complexas aórticas

Tunick et al. (26) confirmaram recentemente, de uma forma prospectiva, que, após um seguimento de 14 meses, os pacientes portadores de ateromas protusos tinham uma incidência significativamente maior (33 % vs. 7 %, RC = 4,3) de eventos isquêmicos encefálicos e/ou sistêmicos do que os indivíduos do grupo controle. Além disso, o “French Study of Aortic Plaques in Stroke Group”²¹ contou, através de uma coorte de 331 pacientes admitidos consecutivamente com infarto cerebral e seguidos por 2,4 anos, que a presença de placas com mais de 4 mm de espessura no arco aórtico estava associada a um risco relativo de 3,8 para a

recorrência de infarto cerebral e de 3,5 para qualquer outro evento vascular, independentemente da presença de doença carotídea, fibrilação atrial e doença arterial periférica.

Certas variáveis, como tamanho da lesão, composição e mobilidade, também avaliadas pelo ETE, ainda necessitam de mais estudos para que possam ter seu real significado entendido, associando-se ao curso clínico e ao prognóstico dos pacientes.

Recentes pesquisas, contudo, associam as placas móveis ao maior risco e à presença de cálcio em sua superfície com proteção^{25,26}.

Em nossa série, a análise bivariada mostrou uma associação entre as placas complexas aórticas e os eventos isquêmicos encefálicos (RC = 3,27, IC 1,59 – 6,71, $P < 0,001$). A análise multivariada confirmou a associação independente (RC = 2,92, IC 1,34 – 6,67, $P = 0,024$) demonstrando concordância com a literatura.

6.4.2 Efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo

Vários estudos têm associado o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, em pacientes portadores de fibrilação atrial, a um aumento de risco de tromboembolismo¹³⁻¹⁵. Este fenômeno faz-se presente principalmente quando há fibrilação atrial crônica, associada ou não à valvulopatia mitral.

Em nosso estudo, o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo foi um fator protetor fraco não significativo, tanto na análise bivariada (RC = 0,7, IC 95 % 0,38 – 1,16, $P = 0,518$) quanto na multivariada (RC = 0,79, IC 90 % 0,30 – 2,05, $P = 0,678$).

As razões para este paradoxo são as mesmas encontradas quando analisamos a associação entre a fibrilação atrial e os eventos isquêmicos encefálicos.

6.4.3 Excrescências de Lambl na válvula mitral e/ou aórtica

As excrescências de Lambl ou *strands* são massas filamentosas aderidas à superfície ventricular das cúspides aórticas e à atrial da válvula mitral, e estariam associadas a um maior risco de tromboembolismo.

Freedberg et al.⁵² estudaram retrospectivamente 1559 pacientes submetidos ao ETE e encontraram excrescências em 86^{5,5%}. Estas massas foram significativamente mais comuns no grupo com história prévia de embolização sistêmica ou cerebral.

Resultados semelhantes foram encontrados por Tice et al.⁵³ e Roberts et al.⁵⁴, que enfatizaram que as excrescências representariam um potencial risco de embolização, particularmente em pacientes jovens.

Já Orsinelli et al.⁵⁵ encontraram *strands* em 26 % de 214 exames ecocardiográficos transesofágicos em portadores de substitutos valvulares protéticos com suspeita de disfunção, ou com história de embolização, e foi significativamente mais comum no grupo com história de eventos embólicos.

Cohen et al.¹⁹, em um estudo de caso-controle, encontraram uma prevalência de excrescências de Lambl na válvula mitral significativamente maior nos pacientes com história de embolização. No entanto, no seguimento de 2 a 4 anos destes pacientes, a recorrência de eventos embólicos nos portadores de excrescências não foi significativamente diferente da do grupo sem a alteração.

Corroboram com estes resultados os encontrados por Roldan et al.⁵⁷, que em um estudo prospectivo encontraram excrescências em válvulas esquerdas em 38 % de 88 voluntários (grupo 1), 47 % de pacientes sem história de eventos embólicos (grupo 2) e 41 % em pacientes com história de cardioembolismo (grupo 3). Os pacientes dos grupos 1 e 2 foram seguidos durante 58 ± 21 e 48 ± 20 meses, respectivamente, e a ocorrência de fenômenos embólicos não foi muito diferente nos grupos com e sem excrescências. Estes dois

estudos, portanto, colocam dúvidas sobre o real papel destas massas filamentosas e sua associação aos eventos isquêmicos encefálicos.

Em nossa pesquisa, houve intensa associação, tanto na análise bivariada (RC = 6,5, IC 95 %, 2,71 – 15,59, $P < 0,001$) quanto na multivariada (RC = 6,93, IC 90% 3,18 – 15,12, $P < 0,001$).

O diagnóstico das excrescências de Lambl foi feito através de um observador sem a confirmação ou não de um segundo. Como, no início da pesquisa, não havia o objetivo de testar esta associação, é provável que o diagnóstico destes filamentos tenha sido perseguido mais intensamente no grupo caso.

6.5 Associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e fatores de risco clínicos para os eventos isquêmicos encefálicos

6.5.1 Idade ≥ 60 anos

A associação de efeito de contraste espontâneo na aorta com idade avançada tem sido demonstrada em recentes pesquisas ⁷⁵⁻⁷⁹. Em nossa série, a análise bivariada mostrou uma intensa associação com esse fator de risco (RC = 5,32, IC 95 % 3,18 – 8,89, $P < 0,001$), confirmada na análise multivariada (RC = 5,43, IC 90 % 3,23 – 9,13, $P < 0,001$).

Com o envelhecimento, as paredes dos vasos arteriais sistêmicos aumentam sua rigidez, e a resistência sistêmica também tende a aumentar. Estes mecanismos, potencialmente, poderiam reduzir a velocidade do fluxo sanguíneo na aorta torácica, favorecendo a estase e o surgimento do efeito de contraste espontâneo. Em nossa pesquisa, não obtivemos medidas de fluxos na aorta, fato que poderá ser melhor esclarecido em futuros estudos. Por outro lado, é possível que o efeito de contraste espontâneo na aorta, como está associado com praticamente todos os demais fatores de risco analisados (à exceção das placas complexas aórticas), seja um marcador identificável para muitos fatores de risco.

6.5.2 História de hipertensão arterial sistêmica

A análise bivariada comprovou a associação entre a história de hipertensão arterial sistêmica com efeito de contraste espontâneo na aorta (RC = 2,39, IC 95 % 1,49 – 3,82, $P < 0,001$) e a análise multivariada (RC = 1,67, IC 90% 1,04 – 2,69, $P = 0,074$), demonstrando ser esta uma associação independente.

É possível que o aumento da pressão intravascular contribua para a agregação eritrocitária e, por conseguinte, para a formação de efeito de contraste espontâneo. Infelizmente a pesquisa não testou a hipótese de associação de efeito de contraste espontâneo na aorta com níveis tensionais no momento do exame.

Constitui-se em protocolo de pesquisa de nosso serviço testar a hipótese desta possível associação, bem como com as medidas de fluxos na aorta descendente.

6.5.3 História de tabagismo

O hábito de fumar está associado ao incremento da coagulabilidade, da agregação plaquetária, da pressão sanguínea e, sobretudo, da viscosidade sanguínea e dos níveis séricos de fibrinogênio⁹⁹. Ora, estes fatores potencialmente estão envolvidos na agregação eritrocítica e na formação do efeito de contraste espontâneo⁵⁸. Por isto, seria plausível esperar-se a associação que veio a ser demonstrada, tanto na análise bivariada (RC = 1,52, IC 0,92 – 2,53, $P = 0,102$) quanto na multivariada, a qual mostrou-se mais intensa e significativa (RC = 2,33, IC 1,33 – 3,96, $P = 0,009$).

6.5.4 História de diabetes melito

A análise bivariada demonstrou intensa associação entre diabetes melito e efeito de contraste espontâneo na aorta (RC = 3,84, IC 2,01 – 7,32, $P < 0,001$), que perdeu força após o tratamento estatístico com análise multivariada (RC = 1,85, IC 0,99 – 3,47, $P = 0,104$).

6.5.5 História de dislipidemia

A história de dislipidemia também foi associada ao efeito de contraste espontâneo na aorta, tanto na utilização da análise bivariada (RC = 2,0, IC 1,20 – 3,34, $P = 0,008$) quanto na da multivariada (RC = 1,75, IC 1,04 – 2,96, $P = 0,078$).

Estes números corroboram a hipótese de que o efeito de contraste espontâneo na aorta possa ser um marcador de múltiplos fatores de risco.

6.5.6 Fibrilação atrial

As tabelas 7 e 8 demonstram uma intensa e independente associação entre a fibrilação atrial e o efeito de contraste espontâneo na aorta.

Conforme visto, o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo é muito mais comum em pacientes portadores de fibrilação atrial, principalmente quando coexiste com a estenose mitral. No entanto, mesmo na fibrilação atrial não associada à valvulopatia, a prevalência de efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo é de até 70 %, e aumenta nos casos crônicos, quando o átrio esquerdo está muito dilatado e quando a velocidade do fluxo sanguíneo no apêndice atrial esquerdo é menor⁵⁸.

O átrio esquerdo seria uma câmara de agregação eritrocitária. As hemácias permaneceriam parcialmente agregadas mesmo quando não o estão agregadas na cavidade ventricular e após terem sido ejetadas na aorta. Este mecanismo seria possivelmente o principal determinante da presente associação.

6.6 Considerações sobre a associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e todos os fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos testados

Todos os fatores de risco para os eventos isquêmicos encefálicos testados foram associados ao efeito de contraste espontâneo na aorta. Estes resultados, adicionados à comprovação da associação independente entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os eventos isquêmicos encefálicos, vêm reforçar a hipótese de que o fenômeno é um marcador de múltiplos fatores de risco.

6.7 Associação entre potenciais fontes emboligênicas diagnosticadas pelo ETE e o efeito de contraste espontâneo na aorta

6.7.1 Efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo

A presença de efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo, à semelhança da fibrilação atrial, foi intensa e significativamente associada ao efeito de contraste espontâneo na aorta (Tabelas 7 e 8).

Parece-nos que os mesmos motivos que explicam a associação entre a fibrilação atrial e o efeito de contraste espontâneo na aorta podem também aqui estar presentes. Além disso, os fatores que predispõem à agregação eritrocítica estão presentes nas duas situações que geram o mesmo fenômeno ecocardiográfico.

6.7.2 Placas complexas aórticas

A presença de efeito de contraste espontâneo na aorta tem sido associada a ateromas na aorta, e esta associação a um maior risco de tromboembolismo^{79,100}.

A análise bivariada (Tabela 7) demonstrou associação entre as placas complexas aórticas e o efeito de contraste espontâneo na aorta (RC = 2,17, IC 1,29 – 3,66, P = 0,001). A análise multivariada, porém, não confirmou uma associação independente (RC = 0,70; IC 0,40 – 1,23; P = 0,303). Este achado diferente do esperado nos resultados foi explicado após a realização de uma série de simulações matemáticas, as quais constataram que as placas complexas aórticas estavam intensa e independentemente associadas ao fator idade ≥ 60 anos (RC = 8,4), e este ao fator efeito de contraste espontâneo na aorta.

Estes achados não estão de acordo com os encontrados nas pesquisas de Finkelhor et al.^{81,102}.

6.7.3 Excrecências de Lambl

A análise bivariada demonstrou associação entre as excrecências de Lambl e o efeito de contraste espontâneo na aorta (RC = 1,87, IC 95% 1,12 – 3,14, P = 0,016), e a multivariada (RC = 2,06, IC 1,23 – 3,47, P = 0,022) demonstrou uma associação independente.

É possível que os fatores envolvidos na agregação eritrocitária estejam também presentes nos casos em que existam as excrecências de Lambl. No entanto, não existem dados concretos que possibilitem especulações sobre o assunto. Futuras pesquisas na área poderão nos permitir obter as respostas sobre os elos de ligação entre estes dois diagnósticos ecocardiográficos.

6.8 Limitações do presente estudo

6.8.1 “Software”

Uma limitação do estudo que devemos buscar contornar em próximas pesquisas é a impossibilidade que tivemos, por falta de *software* adequado, de quantificar o efeito de contraste espontâneo na aorta.

Klein et al.¹⁰¹, utilizando análise integrada do *backscatter*, quantificaram o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo. O mesmo tipo de metodologia poderia ser aplicado em um futuro estudo. As máquinas que dispõem de densitometria acústica poderão fazê-lo. Parece-nos bastante importante a quantificação do efeito de contraste espontâneo, visto que, se utilizarmos, como já vimos, transdutores de mais alta frequência (7MHz – 10 MHz), o fenômeno é observado na imensa maioria dos casos. Reafirmamos, contudo, que na nossa série somente utilizamos a frequência de 5 MHz.

6.8.2 Protocolo do estudo

Infelizmente a pesquisa não testou a hipótese de associação de efeito de contraste espontâneo na aorta com níveis tensionais no momento do exame. Constitui-se em protocolo de pesquisa de nosso serviço, para o futuro, testar a hipótese de uma possível associação deste tipo, bem como aquela com medidas de fluxos na aorta descendente.

6.8.3 Estudo da associação com a doença carotídea

A presença de um importante fator de risco para os eventos isquêmicos encefálicos, que é a doença carotídea, mesmo assintomática, não foi estudada, porque os pacientes pertencentes ao grupo controle, em sua maioria, não realizaram ecografia carotídea.

No entanto, está em andamento, em nosso serviço, pesquisa cujo objetivo central é testar associações entre doença carotídea assintomática, eventos isquêmicos encefálicos e efeito de contraste espontâneo na aorta.

6.9 Perspectivas de estudos clínicos futuros

O eixo de raciocínio a partir do aumento da velocidade de sedimentação globular, agregação eritrocítica, efeito de contraste espontâneo na aorta e eventos isquêmicos

encefálicos poderia estar relacionado às teorias inflamatórias da aterosclerose e das síndromes cardiovasculares e vasculares encefálicas⁸⁵⁻⁸⁷. Seria importante e interessante testar esta hipótese em futuros estudos.

Uma outra pesquisa que poderia ser conduzida seria o teste da hipótese de uma possível associação entre o efeito de contraste espontâneo na aorta e os níveis séricos de fibrinogênio, a velocidade de sedimentação globular e os níveis de hematócrito.

Será feito, também, um acompanhamento dos indivíduos da nossa série por dois anos, a fim de testar a hipótese de associação do efeito de contraste espontâneo na aorta com um aumento de risco de recorrência de eventos isquêmicos encefálicos.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

1. O efeito de contraste espontâneo na aorta torácica está associado independentemente aos eventos isquêmicos encefálicos recentes.
2. A história de hipertensão arterial sistêmica foi o único fator de risco, entre os testados, que mostrou associação independente com os eventos isquêmicos encefálicos
3. As placas complexas aórticas e as excrescências de Lambl apresentaram associação independente com os eventos isquêmicos encefálicos
4. Idade igual ou superior a 60 anos, história de hipertensão arterial sistêmica, história de tabagismo, história de dislipidemia foram fatores de risco associados independentemente com o efeito de contraste espontâneo na aorta torácica.
5. A presença de efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo e a de excrescências de Lambl foram associadas de maneira independente com efeito de contraste espontâneo na aorta torácica.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sacco R. Patogênese, classificação e epidemiologia das doenças vasculares cerebrais. In Merrit Tratado de Neurologia. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996 Koogan.p. 177-190.
2. Gorelick P, Sacco R, Smith D, Alberts M, Mustone- Alexander L, Rader D, Ross J, Raps E, Ozer M, Brass, L, Malone M, Goldberb S, Booss J, Hanley D, Toole J, Greegold N, Rhew D. Prevention of a firt stroke. A review of guideline and multidisciplinary consensus statemente from the national stroke association. JAMA, 1999;281:1112-1120
3. Wellin L, Svärdsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G.. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. N Engl J Med 1987;317:521-526.
4. Fernandes J. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares. R AMRGS 1989; 33(4):353-.357
5. Futnell N, Millikan CH. Stroke is an emergency. Dis Mon 1996;42:197-204..
6. Hill M, Hachinski V. Stroke treatment: time is brain. Lancet 1998;353(suppl III) 10-14
7. Tietjen CS et al. Treatment modalities for hypertensive patients with intracranial pathology: options and risks. Crit Care Med 1996;24:311-322.
8. Chehrazi BB, Youmans JR. Cerebral blood flow in clinical neurosurgery. In: Youmans JR-Neurological surgery. Philadelphia:WB Saunders,1990:v.2;690-740.
9. Tresser SJ, Selman WR, Ratchern RA. Pathophysiological alterations following aneurysm rupture. In: Ratcheson RA and Wirth FP-Rupture cerebral aneurysms: perioperative management. Baltimore:Willians and Wilkins,1994:v.6;23-45.

10. Sacco RI, Hauser W, Mohr J. Hospitalized stroke in blacks and hispanics in northern Manhattan; *Stroke* 1989;22:1491-96
11. Wolf P, Dagostino R, Belanger A, Kannel W. Probability of the stroke: a risk profile from the Framingham Study; *Stroke* 1991; 22:312-18
12. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. I: clinical features in patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116-:1-5
13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation.II: Echocardiographic features in patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:6-12
14. Transesophageal echocardiographic correlate of thromboembolism in high risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med*, 1998, 128:8,639-47
15. Zabalgoitia M, Halperin J, Pearce L, Blackshear J, Asinger R, Hart R. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-6
16. Khandheria B, Seward J, Tajik J. Transesophageal Echocardiography. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 856-63.
17. Autuore C, Cartoni D, Piccininno M. Multiplane transesophageal echocardiography and stroke. *Am J Cardiol* 1998;81(12^A):79G-81G
18. O'Brien, P. J. et al. Usefulness of Transesophageal Echocardiography in Predicting Mortality and Morbidity in Stroke Patients Without Clinically Known Cardiac Sources of Embolus. *Am J Cardiol*, 1998, New York, v.81, p.1144-1151.
19. Cohen A; Tzourio C; Chauvel C; Bertrand B; Crassard I; Bernard Y; Goullard L; Falcon S; Bousser MG; Amarenco P. Mitral valve strands and the risk of ischemic stroke in elderly patients. The French Study of Aortic Plaques in Stroke. *Stroke*, 1997 28:8, 1575-8

20. C: McNamara R, Lima J, Whelton P, Powe N. Echocardiographic identificação of cardiovascular source of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analusis. *Ann Inter Med* 1999;127:775-787
21. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1216-21
22. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M Besso B, Chauvel C, Toubel T, Bousser M. Atherosclerotic disease of the aortic arch and risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331:1474-1479.
23. Karalis D, Chandrasekaran, Victor M, et al. Recognition and embolic potencial of intraaortic atherosclerotic debris. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:73-78.
24. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C. et al. Frequency of ulcerates plaques in the aortic arch in patints with stroke. *N Engl J Med* 1992;326:221-25.
25. Tunick P, Rosenzweig B, Katz E et al. High risk for vascular events in patients with protuding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1085-90.
26. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser M, Amarenco P. Aortic plaque morphology and vascular events. A follow-up study in patients with ischemic stroke. *Circulation* 1997;96:3838-41.
27. Dressler F, Craig W, Castello R, Labovitz A. Mobili aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morfology on recorrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-8.
28. Pomerance A, Davies M. Strokes: A complication of mitral-leaflet prolapse. *Lancet* 1977;3;2(8049):1186-9
29. Watson R. TIA, stroke and mitral valve prolapse. *Neurology* 1979;29(6):886-9

30. Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, Cooper PE, Kostuk WJ, Nichol PM. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N Engl J Med* 1980 17;302(3):139-44
31. Sandok B, Guilianni E. Cerebral ischemic events in patients with mitral valve prolapse. *Stroke* 1982;13(4):448-50
32. Barletta G, Gagliardi R, Benvenuti L, Fantini F. Cerebral ischemic attacks as a complication of aortic and mitral valve prolapse. *Stroke* 1985;16(2):219-23
33. Fred L, Levy D, Levine R, Larson M, Evans J, Fuller D, Lehman B, Benjamin E. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999 341(1):1-7
34. Egeblad H, Soelberg Sorensen P. Prevalence of mitral valve prolapse in younger patients with cerebral ischaemic attacks. A blinded controlled study. *Acta Med Scand* 1984;216(4):385-91
35. Orenca A, Petty G, Khandheria B, Ofallon W, Whisnant J. Mitral valve prolapse and risk of stroke after initial cerebral ischemia. *Neurology* 1995;45(6):1083-6
36. Orenca A, Petty G, Kandheria B, Annegers J, Ballard D, Sicks J, Ofallon W, Wisnant J. Risk of stroke with mitral valve prolapse in population-based cohort study. *Stroke* 1995;26(1):7-23
37. Gilon D, Buonanno F, Joffe M, Leavitt M, Marshall J, Kitler J, Levine R. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999 1;341(1):8-13
38. Cheng T. Atrial septal aneurism as a cause of cerebral embolism in young patients. *Stroke* 1988;19(3):856-62
39. Belkin R, Hurwitz B, Kisslo J. Atrial septal aneurysm: association with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke* 1987;85(5):856-62

40. Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improve morphologic characterization by transesophageal echocardiography relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(4):1000-9.
41. Pearson A, Nagelhout D, Castello R, Gomez C, Labovitz Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 1991 1;18(5):1223-9
42. Cabanes I, Mas J, Cohen A, Amarenco P, Cabanes P, Oubary P, Chedru F, Guerin F, Bousser M, Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenetic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24(12):1865-73.
43. Ossemann M, Laloux P, Marchandise B, Jamart J. Association between stroke and atrial septal aneurism assessed by transesophageal echocardiography in cardiologic population. *Acta Neurol Belg* 1995;95(3):170-7
44. Shirani J, Zafari A, Roberts W. Morphologic features of fossa ovalis membrane aneurysm in adult and its clinical significance. *J Am. Coll Cardiol* 1995;26(2):466-71
45. Van Camp G, Schulze D, Cosyn B, Vandebossche J. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol* 1993 1;71(7):596-8
46. Mas J, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent forame ovale, atrial septal aneurysm or both and cryptogenetic stroke or transient ischemic attack. French Study Group On Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995;130(5):1083-8
47. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients With patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology* 1996;46(5):130-5
48. Petty G, Khandheria B, Chu C, Whisnant J. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction. A transesophageal echocardiography study. *Arch Neurol* 1997;54(7):819-22

49. Lethen H, Flachskampf F, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, Hanrath P. Frequency of deep vein thrombosis in patients with foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997 15;80(8):1066-9
50. Agmon Y, Khandheria B, Meissner I, Gentili F, Whisnant J, Sicks J, Ofallon W, Colvat J, Wiebers D, Seward J. Frequency of atrial septal aneurysm in patients with cerebral events. *Circulation* 1999 20;99(15):1942-4
51. Hurle JM, Garcia-Martinez V, Sanchez-Quintana D. Morphologic characteristics and structure of surface excrescences (Lamb's excrescences) in the normal aortic valve. *Am J Cardiol* 1986 Dec 1;58(13):1223-7
52. Freedberg RS, Goodkin GM, Perez JL, Tunick PA, Kronzon I. Valve strands are strongly associated with systemic embolization: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995 Dec;26(7):1709-12
53. Tice FD, Slivka AP, Walz ET, Orsinelli DA, Pearson AC. Mitral valve strands in patients with focal cerebral ischemia. *Stroke* 1996 Jul;27(7):1183-6
54. Roberts JK, Omarali I, Di Tullio MR, Sciacca RR, Sacco RL, Homma S. Valvular strands and cerebral ischemia. Effect of demographics and strand characteristics. *Stroke*, 1997 28:11, 2185-8
55. Orsinelli DA, Pearson AC. Detection of prosthetic valve strands by transesophageal echocardiography: clinical significance in patients with suspected cardiac source of embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995 Dec;26(7):1713-8
56. Nighoghossian N, Derex L, Perinetti M, Honnorat J, Barthelet M, Loire R, Adeleine P, Dayoub MG, Servan E, Moreau T, Confavreux C, Ryvlin P, Mauguière F, Hernet D, Broussolle E, Chazot G, Tiliket C, Vighetto A, Riche G, Bourrat C, Trouillas. Course of valvular strands in patients with stroke: cooperative study with transesophageal echocardiography. *Am Heart J*, 1998 Dec, 136:6, 1065-9

57. Roldan C, Shively B, Crawford M Valve excrescences: prevalence, evolution and risk for cardioembolism. *J Am Coll Cardiol* 1997 1;30(5):1308-14
58. Castello R, Puri S. In vivo and in vitro studies on the mechanism and clinical significance of spontaneous echocardiographic contrast in patients with atrial dysrhythmias *Progress in Cardiovascular Diseases* 1996, Vol 31, n°1,: 47-56
59. Beppu S, Nimura Y, Sakabara H: Smoke-like echo in left atrial cavity in mitral valve disease: Its features and significance. *J Am Coll Cardiol* 1985, 6:744-749,
60. Sigel B, Coelho J, Sigos D, et al : Ultrasonography of blood during stasis and coagulation. *Investigative Radiology*, 1981 16:71-76.
61. Castello R, Pearson A, Labovitz A et al: Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1149-1153.
62. Castello R, Pearson A, Fagan L, Labovitz : Spontaneous echocardiographic contrast in the descending aorta .*Am Heart J*, 1990 120: 915-919.
63. Sukernik M, West O, Olujide L, et al: Hemodynamic correlates of spontaneous echo contrast in the descending aorta. *Am J Cardiol*, 1996 77: 184-186.
64. Schmid-Schonbein H, Gaehtens P, Hirsch H: On the shear rate dependence of red cell aggregation in vitro. *J Clin Investigat* , 1968 47:1447-1454.
65. Yuan Y, Shung K,: ultrasonic backscatter from flowing whole blood. I: Dependence on shear rate and hematocrit. *J Acoust Soc Am*, 1988 84: 52-58
66. Chien S, Usami S, Taylor H, et al: Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. *J Appl Physiol*, 1966 21: 81-87.
67. Martin T, Castello R, St Vrain J, et al: Aortic spontaneous contrast: clinical and echocardiographic correlates. *Circulation* 1995(abstr, suppl I); 92:I- 538,.

68. Erbel R, Stern H, Ehrental W, et al: Detection of spontaneous echocardiographic ontrast in left atrium by tranesophageal echocardiography. *Clin Cardiol* , 198 69: 245-252.
69. Black I, Chersterman C, Hopkins A, et al: Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *JAm Coll Cardiol* , 199321: 451-457.
70. Fisher M, Mieselman H,: Hemorrheological factors in cerebral ischemia. *Stroke*, 1991, 22: 1164-1169.
71. .Tanahashi N, Gotch F, Tomita M, et al: Enhanced erythrocyte aggregation in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke* , 1989; 20: 1202-1207.
72. Lowe GD; Lee AJ; Rumley A; Price JF; Fowkes FG: Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol* 1997, 96:1, 168-73 ,
73. Kannel WB ;Influence of fibrinogen on cardiovascular disease.. *Drugs*1997 , 54 Suppl 3:, 32-40,.
74. Tribouilloy C; Peltier M; Colas L; Senni M; Ganry O; Rey JL; Lesbre JP :Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1981, Feb, 81:3, 321-6
75. Steinberg E, Madmon L, Wesolowsky H, Feliciano E, Sanfilipo M, Sedlis S, Gindea A, Marcus A, Krazon I: Prognostic of the spontaneous echo contrast in the thoracic aorta: Relation with accelerated clinical progression of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 71-75.
76. Daniel W, Nellesen U, Schröder E, et al: Left atrial spontaneouis echo contrast in mitral valve disease: An indicator for thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol*, 1988 11:1204-1211.

77. Leung D, Black I, Cranney G, et al: Resolution of left atrial spontaneous echocardiographic contrast after percutaneous mitral valvuloplasty: Implications for thromboembolic risk. *Am Heart*, 1995 J 129: 65-70
78. Tsai L, Chen J, Fang C, et al: Clinical implication of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1992 79: 327-331.
79. . Finkelhor R, Lamont W, Ramanavarapu S, Bahler R: Spontaneous echocardiographic contrast in the thoracic aorta: Factors associated with its occurrence and its association with embolic events. *Am Heart J*. 1995 130:1254-1258.
80. Feigenbaum H, Poop R, Wolf S. Ultrasound measurements of the left ventricle: A correlative study with angiography. *Arch Inter Med* 1972; 129:461-472.
81. Starling M. Comparative accuracy of apical biplane cross-sectional echocardiography and gated equilibrium radionuclide angiography for estimating left ventricular volumes and performance. *Circulation* 1981;63:1075-81
82. Kowal P. Quantitative study of fibrinogen molecules' contribution to the inter-red cells connections in selected clinical groups of stroke patients. *Clin Hemorheol Microcirc*, 1998 Apr, 18:1, 37-41
83. de Maat MP; Kastelein JJ; Jukema JW; Zwinderman AH; Jansen H; Groenemeier B; Bruschke AV; Kluft C -455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998 , 18:2, 265-71
84. De Bacquer D; De Backer G; Braeckman L; Baele G Intra-individual variability of fibrinogen levels *J Clin Epidemiol*, 1997, 50:4, 393-9

85. Cook PJ; Honeybourne D; Lip GY; Beevers DG; Wise R; Davies P Chlamydia pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia: the West Birmingham Stroke Project. *Stroke*, 1998 , 29:2, 404-10
86. Mattila KJ; Valtonen VV; Nieminen MS; Asikainen S Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:3, 719-34
87. de Luis DA; Lahera M; Cantón R; Boixeda D; San Román AL; Aller R; de La Calle H Association of Helicobacter pylori infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1998, 21:7, 1129-32
88. Sacco L. Identifying patients populations at risk for stroke. *Neurology*, 1998,51:3(3),S27-30.
89. Sacco R, Wolf P, Gorelick P. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 1999,53(7,4):S15-24
90. Strandgaard S. Hypertension and Stroke. *J Hypertens* 1996,14(suppl 3):S23-27.
91. MacMahon S, Rodgers ^a Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl* 1994;12:s5-14
92. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program(SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264
93. Wolf A, Dagostino R, Kannel W, Bonita R, Belanger A Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1998; 259:1025-29
94. Wannamethee S, Shaper A, Whincup P, Walker M. Smoking cessation and risk of stroke in middle-age men. *JAMA* 1995;274:155-160.
95. Karem J. Diabetes mellitus. In: Tierney LH McPhee S, Papdakis M, eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Stamford. Conn: Appleton & Lange; 1996

96. Furberg C, Adams H. Jr, Applegate W, Et. Al. Effect of lovastatin on early carotid aththerosclerosis and cardiovascula events. *Circulation* 1994;90:1679-87.
97. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Ramdomised trial of cholesterol lowerig in 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;244:1383-89
98. Sack F, Pfeffer M, Moye Let al. The effect of pravastatin on coronary events after miocardial infaction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-09.
99. Wolf P. Cigarettes, alchool and stroke. *N Eng J Med* 1986;313:1087-89
100. Finkelhor R, Youssefi M, Lamont W, Bahlle R. Embolic risk based on aortic atherosclerotic morphologic features and aortic spontaneous echocardiographic contrast. *Am Heart J*, 1999,137:6:1088-93.
101. Klein AL, Murray RD, Black IW, Chandra S, Grimm RA, DSa DA, Leung DY, Miller D, Morehead AJ, Vaughn SE, Thomas JD. Integrated backscatter for quantification of left atrial spontaneous echo contrast. *J Am Coll Cardiol* 1996 Jul;28(1):222-31